

EXPERIMENTELLER STRUKTURWANDEL DER MAMMA
UNTER DEM EINFLUSS VON HORMONEN

von

MARIA LUISE KUDER

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554814_0072

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. H.Bredt)

EXPERIMENTELLER STRUKTURWANDEL DER MAMMA

UNTER DEM EINFLUSS VON HORMONEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

MARIA LUISE KUDER

aus Mainz

MAINZ 1967

Dekan:	Professor Dr. Diethelm
Referent:	Privatdozent Dr. R. Bässler
Korreferent:	Professor Dr. H. Bredt
Tag der mündlichen Prüfung:	15. Juli 1967



Gesamtherstellung:	Ditters Bürodienst Mainz
--------------------	--------------------------

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung	1
II. Die deutsche Literatur	2
III. Die deutsche Literatur des 19. Jahrhunderts	3
IV. Die deutsche Literatur des 20. Jahrhunderts	4
V. Die deutsche Literatur des 21. Jahrhunderts	5
VI. Die deutsche Literatur des 22. Jahrhunderts	6
VII. Die deutsche Literatur des 23. Jahrhunderts	7
VIII. Die deutsche Literatur des 24. Jahrhunderts	8
IX. Die deutsche Literatur des 25. Jahrhunderts	9
X. Die deutsche Literatur des 26. Jahrhunderts	10
XI. Die deutsche Literatur des 27. Jahrhunderts	11
XII. Die deutsche Literatur des 28. Jahrhunderts	12
XIII. Die deutsche Literatur des 29. Jahrhunderts	13
XIV. Die deutsche Literatur des 30. Jahrhunderts	14
XV. Die deutsche Literatur des 31. Jahrhunderts	15
XVI. Die deutsche Literatur des 32. Jahrhunderts	16
XVII. Die deutsche Literatur des 33. Jahrhunderts	17
XVIII. Die deutsche Literatur des 34. Jahrhunderts	18
XIX. Die deutsche Literatur des 35. Jahrhunderts	19
XX. Die deutsche Literatur des 36. Jahrhunderts	20
XXI. Die deutsche Literatur des 37. Jahrhunderts	21
XXII. Die deutsche Literatur des 38. Jahrhunderts	22
XXIII. Die deutsche Literatur des 39. Jahrhunderts	23
XXIV. Die deutsche Literatur des 40. Jahrhunderts	24
XXV. Die deutsche Literatur des 41. Jahrhunderts	25
XXVI. Die deutsche Literatur des 42. Jahrhunderts	26
XXVII. Die deutsche Literatur des 43. Jahrhunderts	27
XXVIII. Die deutsche Literatur des 44. Jahrhunderts	28
XXIX. Die deutsche Literatur des 45. Jahrhunderts	29
XXX. Die deutsche Literatur des 46. Jahrhunderts	30
XXXI. Die deutsche Literatur des 47. Jahrhunderts	31
XXXII. Die deutsche Literatur des 48. Jahrhunderts	32
XXXIII. Die deutsche Literatur des 49. Jahrhunderts	33
XXXIV. Die deutsche Literatur des 50. Jahrhunderts	34
XXXV. Die deutsche Literatur des 51. Jahrhunderts	35
XXXVI. Die deutsche Literatur des 52. Jahrhunderts	36
XXXVII. Die deutsche Literatur des 53. Jahrhunderts	37
XXXVIII. Die deutsche Literatur des 54. Jahrhunderts	38
XXXIX. Die deutsche Literatur des 55. Jahrhunderts	39
XL. Die deutsche Literatur des 56. Jahrhunderts	40
XLI. Die deutsche Literatur des 57. Jahrhunderts	41
XLII. Die deutsche Literatur des 58. Jahrhunderts	42
XLIII. Die deutsche Literatur des 59. Jahrhunderts	43
XLIV. Die deutsche Literatur des 60. Jahrhunderts	44
XLV. Die deutsche Literatur des 61. Jahrhunderts	45
XLVI. Die deutsche Literatur des 62. Jahrhunderts	46
XLVII. Die deutsche Literatur des 63. Jahrhunderts	47
XLVIII. Die deutsche Literatur des 64. Jahrhunderts	48
XLIX. Die deutsche Literatur des 65. Jahrhunderts	49
L. Die deutsche Literatur des 66. Jahrhunderts	50
LI. Die deutsche Literatur des 67. Jahrhunderts	51
LII. Die deutsche Literatur des 68. Jahrhunderts	52
LIII. Die deutsche Literatur des 69. Jahrhunderts	53
LIV. Die deutsche Literatur des 70. Jahrhunderts	54
LV. Die deutsche Literatur des 71. Jahrhunderts	55
LVI. Die deutsche Literatur des 72. Jahrhunderts	56
LVII. Die deutsche Literatur des 73. Jahrhunderts	57
LVIII. Die deutsche Literatur des 74. Jahrhunderts	58
LIX. Die deutsche Literatur des 75. Jahrhunderts	59
LX. Die deutsche Literatur des 76. Jahrhunderts	60
LXI. Die deutsche Literatur des 77. Jahrhunderts	61
LXII. Die deutsche Literatur des 78. Jahrhunderts	62
LXIII. Die deutsche Literatur des 79. Jahrhunderts	63
LXIV. Die deutsche Literatur des 80. Jahrhunderts	64
LXV. Die deutsche Literatur des 81. Jahrhunderts	65
LXVI. Die deutsche Literatur des 82. Jahrhunderts	66
LXVII. Die deutsche Literatur des 83. Jahrhunderts	67
LXVIII. Die deutsche Literatur des 84. Jahrhunderts	68
LXIX. Die deutsche Literatur des 85. Jahrhunderts	69
LXX. Die deutsche Literatur des 86. Jahrhunderts	70
LXXI. Die deutsche Literatur des 87. Jahrhunderts	71
LXXII. Die deutsche Literatur des 88. Jahrhunderts	72
LXXIII. Die deutsche Literatur des 89. Jahrhunderts	73
LXXIV. Die deutsche Literatur des 90. Jahrhunderts	74
LXXV. Die deutsche Literatur des 91. Jahrhunderts	75
LXXVI. Die deutsche Literatur des 92. Jahrhunderts	76
LXXVII. Die deutsche Literatur des 93. Jahrhunderts	77
LXXVIII. Die deutsche Literatur des 94. Jahrhunderts	78
LXXIX. Die deutsche Literatur des 95. Jahrhunderts	79
LXXX. Die deutsche Literatur des 96. Jahrhunderts	80
LXXXI. Die deutsche Literatur des 97. Jahrhunderts	81
LXXXII. Die deutsche Literatur des 98. Jahrhunderts	82
LXXXIII. Die deutsche Literatur des 99. Jahrhunderts	83
LXXXIV. Die deutsche Literatur des 100. Jahrhunderts	84

MEINER LIEBEN MUTTER

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung	1
II. Anatomische Voraussetzungen	3
III. Strukturwandlungen des Drüsenlappchens in der weiblichen Mamma	4
IV. Die Wirkung von Testosteron auf die Mamma verschiedener Tierspezies	6
1. Ratten	6
a) Nicht kastrierte weibliche Ratten	6
b) Kastrierte Ratten	7
c) Hypophysektomierte Ratten	11
d) Kastrierte und hypophysektomierte Ratten	12
2. Kaninchen	14
3. Mäuse	15
4. Meerschweinchen	16
5. Rhesusaffen	16
V. Die Wirkung von Oestrogen und Progesteron auf die Mamma verschiedener Tierspezies	17
A. Oestrogene	17
Maus, Ratte, Kaninchen	17
Meerschweinchen, Affe, Kuh und Ziege	27
Hund	31
B. Progesteron	31
Maus,	31
Ratte	32
Meerschweinchen	33
C. Oestrogene und Progesteron in Kombination	34
Maus	34

	Seite
Ratte	36
Kastrierte Ratte	36
Hypophysektomierte Ratte	38
Kastrierte und hypophysektomierte Ratte	38
Ovarektomierte, thyreoidektomierte und parathyreoidektomierte Ratte	39
Meerschweinchen	39
Kaninchen	40
Kühe	41
Ziege	41
VI. Die Wirkung von Nebennierenrindenhormonen auf die Mamma verschiedener Tierspezies	44
VII. Die Wirkung von Hormonen der Hypophyse auf die Mamma verschiedener Tierspezies	47
Adrenocorticotropin	47
Somatotropin	48
Hypophysenvorderlappen-Extrakt	49
Hypophysenvorderlappen-Transplantate	50
Transplantierte Hypophysentumoren	52
VIII. Die Wirkung von Thyroxin auf die Brustdrüse der Ratte	53
IX. Zusammenfassung der Ergebnisse	55
X. Literaturverzeichnis	61

I. EINLEITUNG

Zahlreiche Untersuchungen befassen sich mit dem Einfluß von Geschlechtshormonen auf die verschiedenen Bereiche des menschlichen Organismus. Zu diesen zählen in zunehmendem Maße auch solche, die das Zusammenspiel zwischen dem steigenden oder fallenden Oestrogenspiegel in der geschlechtsreifen Lebensperiode der Frau einerseits und Veränderung im Bereich der Mundschleimhaut andererseits zum Gegenstand haben (BETHMANN (1959), MÜHLEMANN (1952), ZITKA (1960)).

Messungen der Zahnbeweglichkeit und genaues Studium der zyklusbedingten Veränderungen im Oberflächenzellbild der Gingiva haben einen fortdauernden Einfluß von Sexualhormonen auf das Paradontium erhärtet. MÜHLEMANN hat gezeigt, wie der Wechsel im Oberflächenbild der Gingiva verläuft, der sich als ein rhythmisches Zu- und Abnehmen der Epithelabschilderung parallel zu den hormonal gesteuerten Veränderungen am Epithel der Vagina zeigt.

Schwankungen im Oestrogenspiegel des Blutes wirken nicht nur auf die Epithelkeratinisation, sondern auch auf die gesamte Durchblutung der Gingiva (BETHMANN). Oestrogene erhöhen die Durchlässigkeit der Kapillaren, die sich besonders zur Zeit der Schwangerschaft in der Neigung zu Zahnfleischblutungen äußern kann. Dadurch wird häufig eine Anschwellung der Gingiva hervorgerufen, die SCHUERMANN, GREITHER und HORNSTEIN (1966) in folgender Weise beschreiben:

"Das gewucherte Zahnfleisch ist von matter, bläulich- bis rosa-weißlicher Farbe. Die Oberfläche erscheint 'trocken' und grob gekörnt ... Die Glanzlosigkeit der Gingiva ist wahrscheinlich auf übermäßige Bedeckung mit verhornten und unvollständig abgeschilferten Epithelzellen zurückzuführen. Bereits auf geringe mechanische Insulte tritt eine starke Blutung ein. Die Hyperplasie kann girlandenförmig das ganze Zahnfleisch einnehmen oder nur auf einzelne Papillen und halbmondförmige marginale Stellen mit stärkerer traumatischer Irritation beschränkt sein. ... Mit der Dauer der Gravidität nimmt auch die Blutungsneigung zu. Sie ist weniger eine Folge der Entzündung als der Vermehrung, Erweiterung und Durchlässigkeitssteigerung der Kapillaren. ... Die Entstehung der beschriebenen Schwangerschaftshyperplasie hängt wahrscheinlich mit einer erhöhten Ansprechbarkeit auf die in großer Menge von der Plazenta gebildeten Oestrogene zusammen."

Die erwähnten Untersuchungen verschweigen jedoch nicht, daß hier oft noch

kompliziertere Vorgänge, insbesondere die Mitwirkung von hypophysären Gonadotropinen oder zentralnervöse Einflüsse von pathogenetischer Bedeutung sind. So ist vor allem auch die Bedeutung des Progesteron in diesem Zusammenhang ungeklärt.

Die Forschungen über strukturverändernde Einflüsse sexualspezifischer Hormone beschränkt sich bisher immer noch auf den Bereich des Fortpflanzungsapparates; Versuchsobjekt dazu ist das Tier. In dem Maße, wie dort die Wirksamkeit dieser Hormone geklärt und dargestellt werden konnte, erstrebte man eine Übertragung dieser Ergebnisse auf die Physiologie und Pathologie der Brustdrüse des Menschen. In welcher Weise das Zusammenwirken der mammotropen Hormone für die Ausbildung und Erhaltung der Drüsenstruktur erforderlich ist, sollen einige Beispiele belegen.

Die vorwiegende, überwiegend literarische Arbeit befaßt sich mit Untersuchungen, die über den Einfluß spezieller Hormone auf die Wandlungen der Brustdrüsenstruktur verschiedener Tierspezies berichten. Es gilt daher, diejenigen hormonalen Faktoren aufzuzeigen, die eine Entwicklung der Mamma zu induzieren vermögen, wobei in den Mittelpunkt dieser Ausführungen die Reaktionen der Mamma bei der Ratte, dem vorzüglich verwendeten Versuchstier, gestellt werden sollen.

II. ANATOMISCHE VORAUSSETZUNGEN

Nach den ersten und grundlegenden histologischen Studien an der Milchdrüse der Ratte von MYERS (1916, 1917, 1921), ASTWOOD, GESCHICKTER und RAUSCH (1937) zeichnen sich bei der natürlichen Entwicklung der juvenilen Ratte folgende Stufen ab:

Bei der Geburt zeigten sich 5 oder 6 verzweigte kurze Gänge mit einem Durchmesser von etwa 3 mm.

Bis zur 6. Woche schreitet die Verlängerung und Verzweigung des Gangbaumes voran, bis nach 6 Wochen ein Durchmesser von etwa 15 mm erreicht ist. Bis zur 6. Lebenswoche ist diese Entwicklung nicht durch das Geschlecht der Tiere differenziert, wobei die männlichen Tiere keine Warzen haben und der Hauptgang blind endet. Alle Tiere haben zu diesem Zeitpunkt die gleiche Ausbildung dieser Drüse. Bei der kastrierten Ratte setzt sich das Wachstum noch bis zur 8. Woche fort; dann sistiert es, und von der 16. Woche an beginnt die Involution.

In der Pubertätszeit macht sich der Einfluß der Ovarialfollikel geltend: um die 8. Woche tritt eine rapide Steigerung im Wachstum des Gangbaumes ein. Es entwickeln sich viele kleine Zweige und Knospen im Durchmesser von 30 - 40 mm bis hin zur vollen Reife.

Beim weiblichen Tier bilden sich zur Zeit der Schwangerschaft Drüsenläppchen und Acini. Die Veränderung beginnt am 4. Tag und setzt sich fort bis zur Geburt. Bereits 10 Tage danach zeigt sich das Bild der ruhenden Drüse.

Beim männlichen Tier bleibt nach etwa 8 Wochen die Entwicklung hinter derjenigen der weiblichen Tiere zurück. Es bilden sich dichte Acini an den Enden und Seiten der Gänge. Bei einem Durchmesser von 10 - 18 mm kommt die Entwicklung zum Stillstand. Die männliche Brustdrüse zeichnet sich aus durch dicke Epithelien entlang der Gänge und Alveolen und durch die besondere Größe der Epithelzellen. Die Involution beginnt im 2. Lebensjahr.

III. STRUKTURWANDLUNGEN DES DRÜSENLÄPPCHENS IN DER WEIBLICHEN RATTE

In den zahlreichen, im Handbuchbeitrag von DABELOW (1957), später von KON und COWIE (1961) zusammengefaßten Darstellungen ist die Struktur des Drüsenläppchens in der weiblichen Mamma beschrieben: Entfaltung, Sekretion und Involution im Alter zeigen einen Entwicklungsgang auf, der Schwankungen im physiologischen Bereich, Grenzformen oder hormonale Wachstumsimpulse widerspiegelt, die zu dem vielfältigen Beobachtungsgut der Exzisionen oder der Amputationspräparate pathologischer Institute zählen. Wenn auch die Größe der Acini, die Zahl der Drüsensprossen und ihre Weite variieren, so ergeben sich in einer Zusammenschau Gesetzmäßigkeiten, denen Grad und Dauer hormonaler Einflüsse gegenübergestellt werden können.

Als Beispiele sind in Abb. 1a und 1b Lobuli einer Brustdrüse abgebildet, deren Größe und Regelmäßigkeit einer 32 Jahre alten Frau entspricht. Die Drüsensfelder werden von einem lockeren Mesenchym, dem Mantelgewebe BERKAs (1911) umsäumt. Das Stützgewebe hebt sich als grobfaseriges Bindegewebe ab. Einzelne Drüsensprossen sind weitgestellt. Während in diesem Beispiel die Läppchen voneinander zu trennen sind, werden bei lobulären Hyperplasien umfangreiche Acinuskomplexe gebildet, die eine Neigung zur Konfluenz durch weitgehenden Schwund des interlobulären Stützgewebes erkennen lassen. In Abb. 2a und 2b sind die Lobuli in ihrer ursprünglichen Begrenzung noch zu unterscheiden.

Die mit dem Erlöschen der Geschlechtsreife einsetzende Involution ist durch eine Atrophie des Parenchyms und durch eine Vermehrung des grobfaserigen Stützgewebes gekennzeichnet, das als Ersatz des Mantelgewebes die Lobuli umgibt. Gewöhnlich vermehrt sich auch das Fettgewebe, das wesentlicher und formbestimmender Anteil wird. Im mikroskopischen Bild nehmen die Drüsensfelder an Umfang ab, die ursprünglich von lockerem Mesenchym umgebenen Epithelsprossen liegen dicht zusammen und weisen gewöhnlich eine starke Verbreiterung und Hyalinose der Basalmembran auf (Abb. 3a). Ferner erkennt man eine Proliferation von Histiozyten und Lymphocyten und eine gleichmäßige grobfaserige Fibrose des Stützgewebes. Bei einer Ektasie der Milchgänge, die mit Sekretionsvorgängen verbunden sein kann, werden die Endsprossen in den größer werdenden Querschnitt des Milchganges einbezogen, gewissermaßen "ausgewalzt", so daß ein tubuläres Baumuster aus diesem Umbau mit Atrophie resultieren kann (Abb. 3b).

Eine unzureichende hormonale Stimulation der Milchdrüse bei Atrophie von Ovarien und Uterus zeigt sich als eine Hypoplasie mit Überwiegen des Binde-

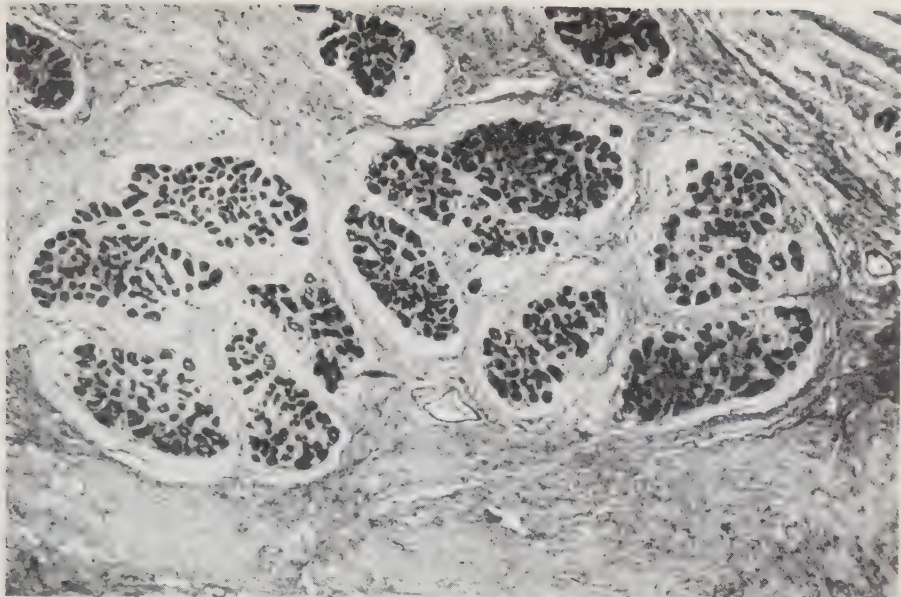


Abb. 1 a : Drüsenfelder der Mamma einer 32 Jahre alten Frau. Regelrechte Läppchenstruktur, die von transparentem Mantelgewebe umgeben sind. Von diesem hebt sich das grobfaserige Stützgewebe ab.
Form., Paraff., van Gieson, Vergr. 40 x

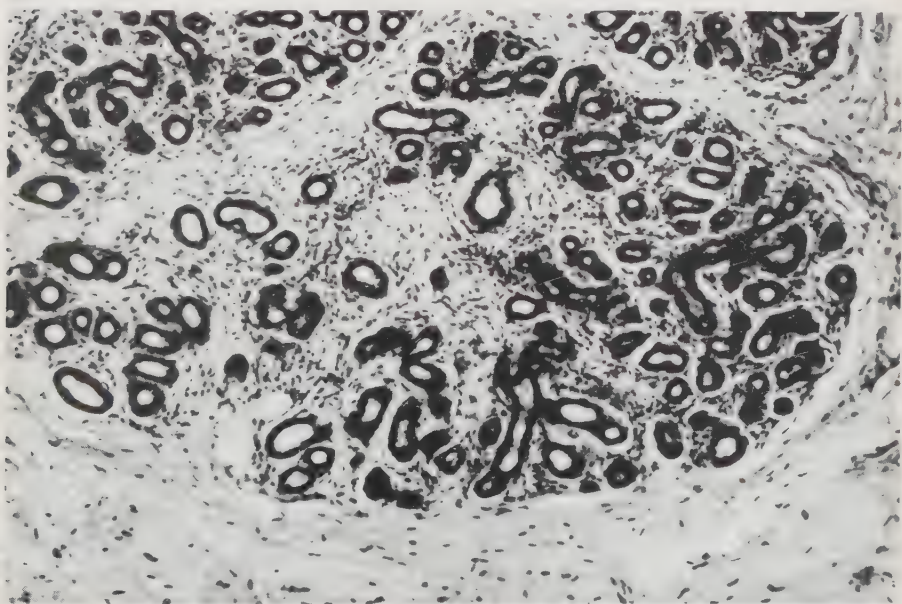


Abb. 1 b : Ausschnittsvergrößerung eines Drüsenläppchens, dessen Endsprossen zum Teil etwas erweitert sind. Zellreiches Mantelgewebe.
Form., Paraff., van Gieson, Vergr. 80 x

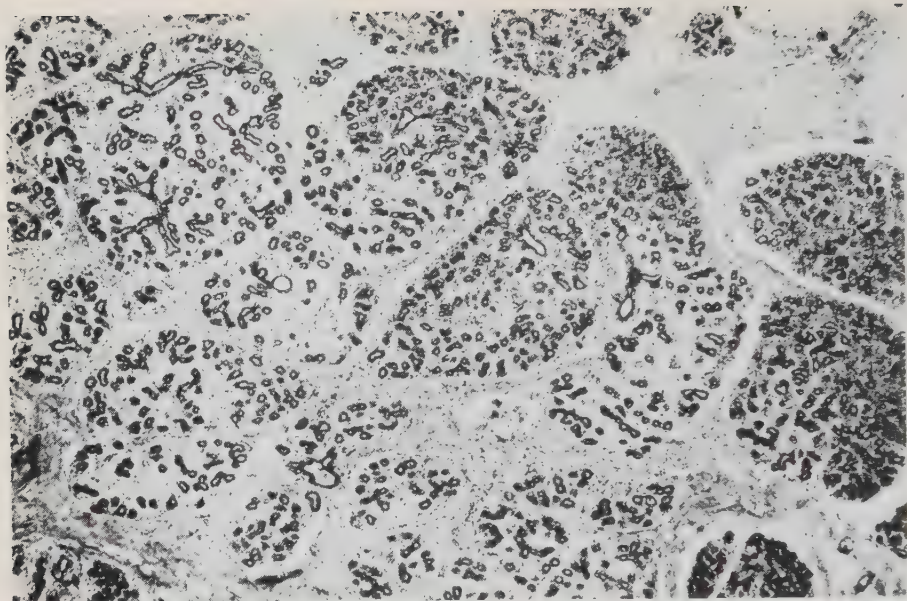


Abb. 2 a : Lokale Hyperplasie der Drüsenläppchen mit Neigung zur Konfluenz und starke Sprossungsvorgänge im Bereiche kleiner Milchgänge.

Form., Paraff., HE, Vergr. 40 x

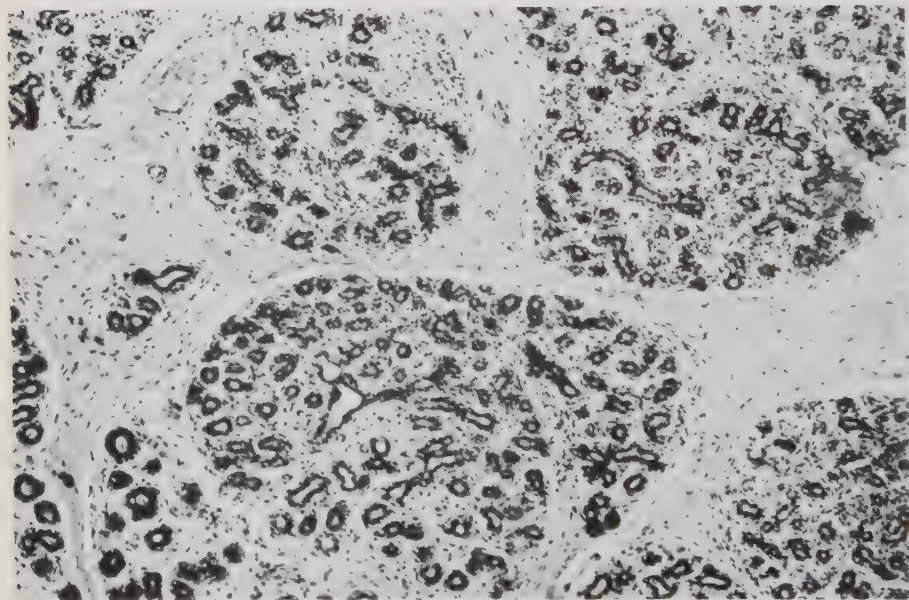


Abb. 2 b : Ausschnittsvergrößerung mit mehreren Lobuli, in denen ein zellreiches Mantelgewebe zu erkennen ist. An einigen Stellen geringe Sekretion.

Form., Paraff., HE, Vergr. 80 x

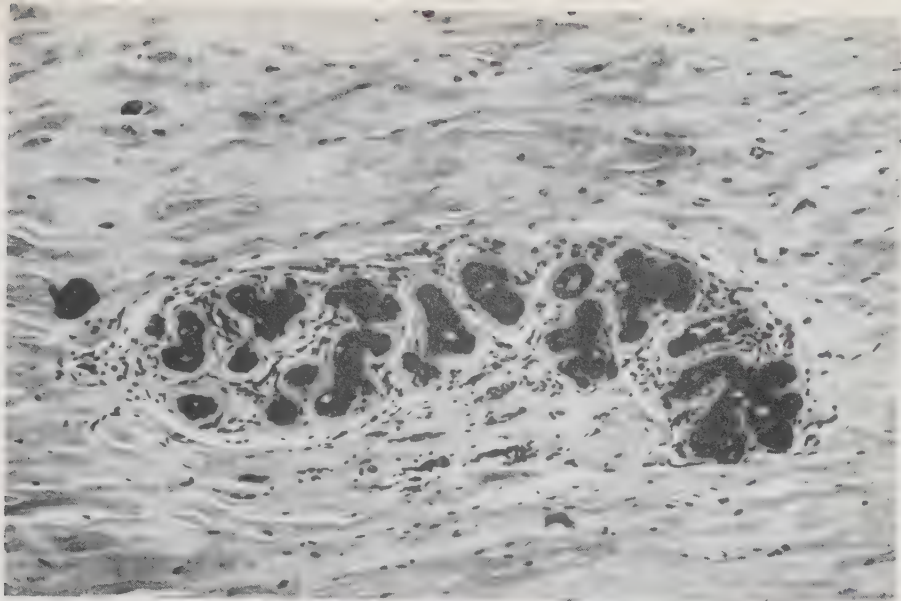


Abb. 3 a : Atrophische Drüsenläppchen der Mamma bei einer 62 Jahre alten Frau. Neben der grobfaserigen Fibrose und Zellulation zwischen den Epithelsprossen zeigt sich eine stark ausgebildete Hyalinose der Basalmembran.
Form., Paraff., HE, Vergr. 80 x

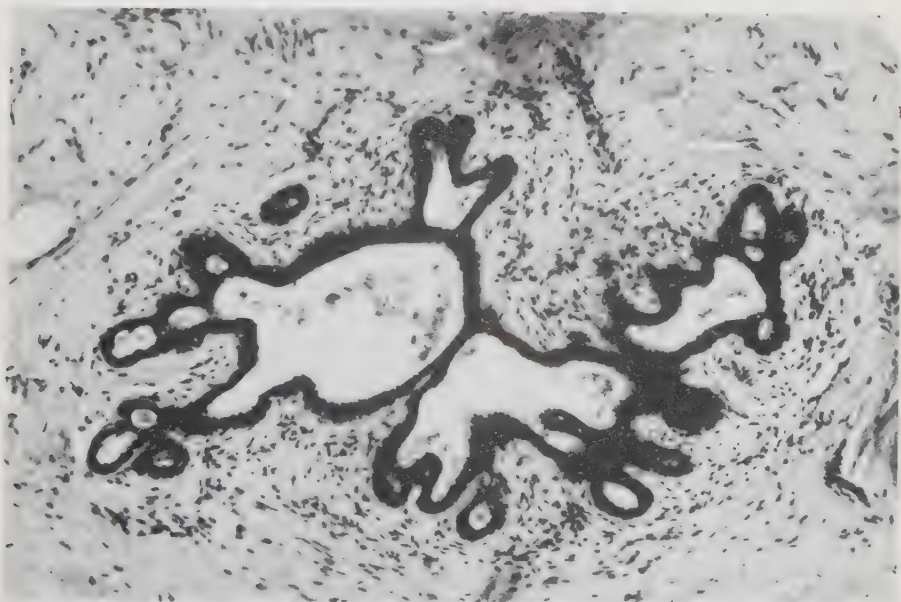


Abb. 3 b : Ektasie eines Milchganges und Auflösung der Läppchenstruktur durch Einbeziehung der Epithelsprossen in den Gang. Hyalinose und Fibrose des Stromas.
Form., Paraff., HE, Vergr. 80 x

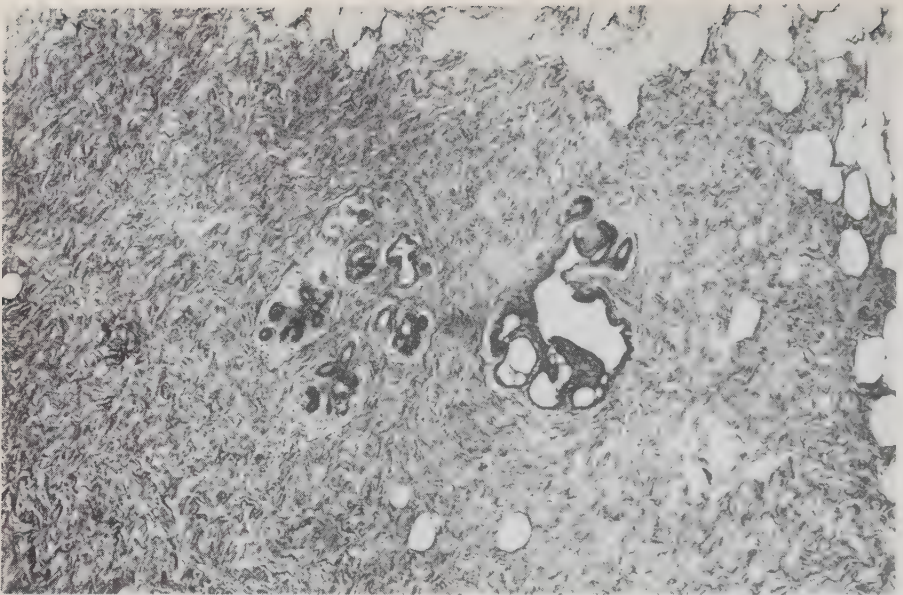


Abb. 4 a : Hypoplasie der Mamma bei einem 17 Jahre alten Mädchen bei Hypoplasie des Genitale. Unvollständige Drüsenläppchen, spärlich differenziertes Mantelgewebe an einigen Stellen und Ektasie der Milchgänge. Fibrose des Stromas. Form., Paraff., HE, Vergr. 40 x

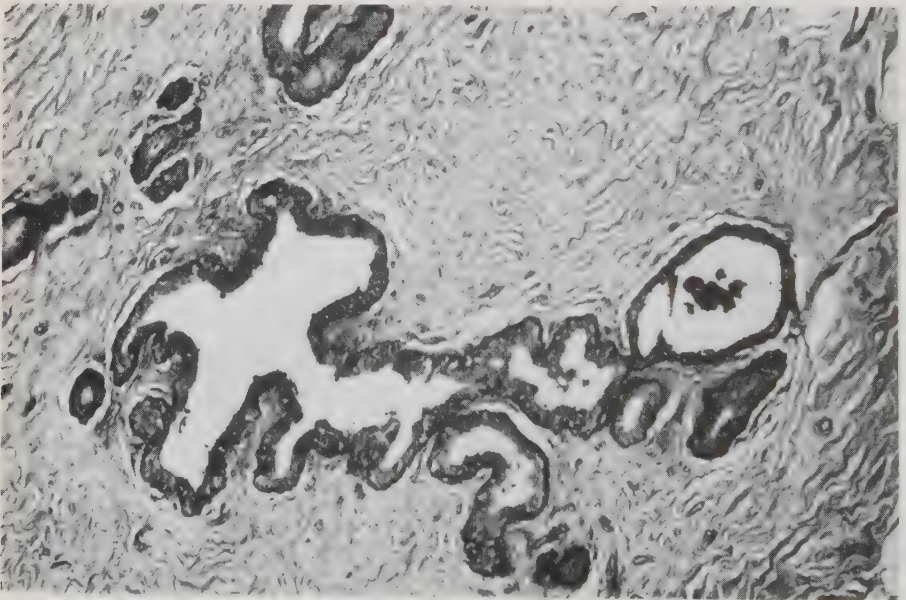


Abb. 4 b : Ausschnittsvergrößerung zeigt unregelmäßig gestalteten erweiterten Milchgang mit prismatischem Epithel. Kein Mantelgewebe. Geringfügige Sekretabgabe. Form., Paraff., HE, Vergr. 80 x

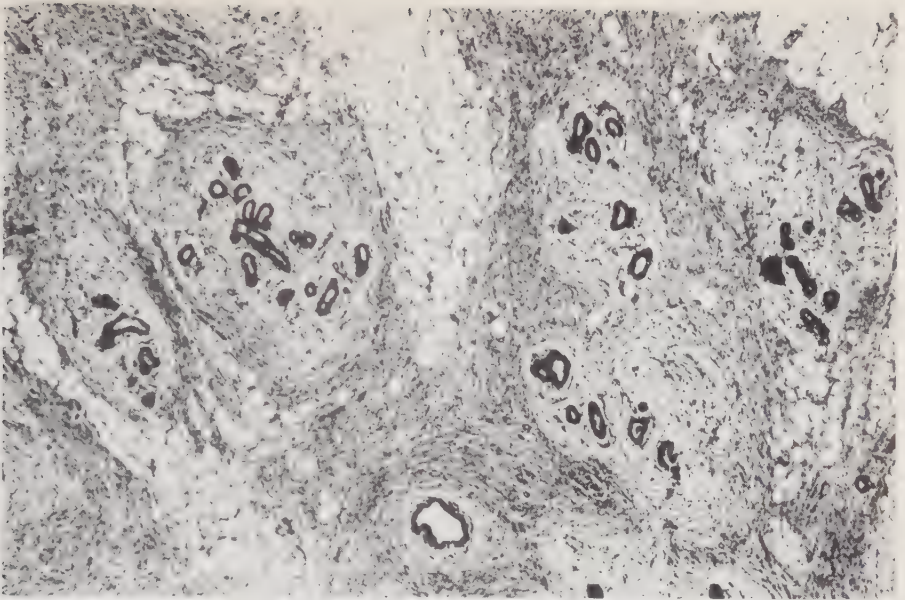


Abb. 5 a : Drüsenfelder der Mamma eines 17 Jahre alten Mädchens mit beginnender Entwicklung von Lobuli, einem differenzierten Mantelgewebe mit Zellulation. Form., Paraff. HE, Vergr. 40 x

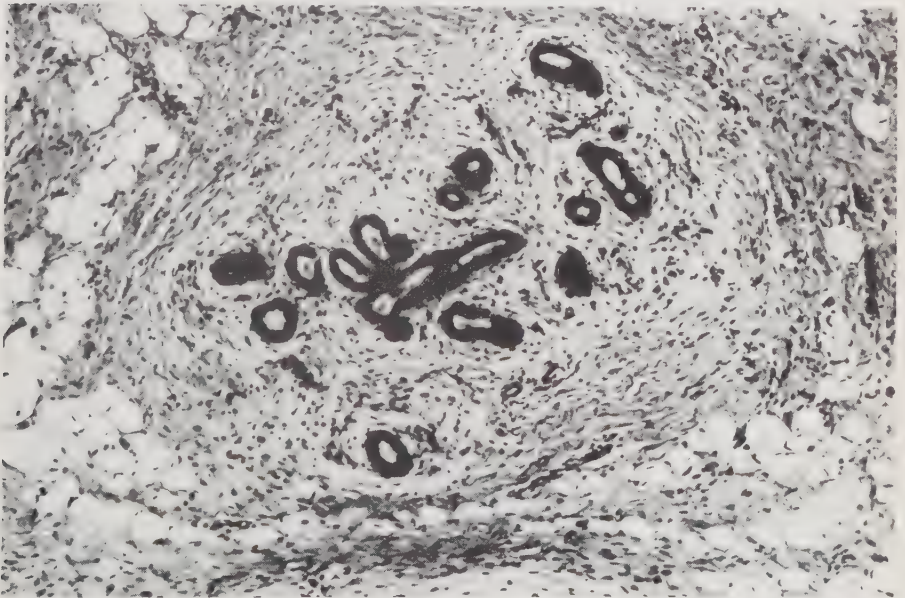


Abb. 5 b : Ausschnittsvergrößerung zeigt ein kleines Drüsenläppchen mit anhaltenden Sprossungen in einem transparenten Mantelgewebe.

Form., Paraff., HE, Vergr. 80 x

gewebes und Einschluß von Drüsenschläuchen mit nur angedeuteten oder unvollkommen ausgebildeten Drüsenfeldern. Eine gestörte und insuffiziente Epithelproliferation äußert sich in dem Fehlen von Sprossungen aus den kleinen Milchgängen, ferner in dem Mangel des Mantelgewebes, welches das gut vaskularisierte Gewebbett für die Entwicklung der Acini darstellt (Abb. 4 a, 4 b). - Im Vergleich dazu zeigen Abb. 5 a und 5 b eine regelrechte Entfaltung der Drüsenläppchen in der Pubertät bei einem 17 Jahre alten Mädchen. Hier sind morphologisch die Kriterien für den Entfaltungsmechanismus (DABELOW, 1933, 1941) durch Differenzierung des Mantelgewebes, durch Entwicklung von Gefäßnetzen und Zellulation sowie durch Epithelproliferationen von den kleinen Milchgängen ausgehend erfüllt. -

Angesichts der beschriebenen Veränderungen in den Läppchen der Brustdrüse wird die Bedeutung der koordinierten Hormonwirkungen deutlich, ihr Einfluß auf die Entwicklung der Drüse und die Folgen bei dem allmählichen Versiegen im Klimakterium der Frau. Individuelle Schwankungen der Reagibilität des Brustdrüsengewebes auf Hormone und unterschiedliche Quantitäten der produzierten Wirkstoffe erklären die beträchtlichen makroskopischen und feingeweblichen Varianten der Brustdrüsenstruktur. Es ist daher zu verstehen, daß seit der Entdeckung der Geschlechtshormone auch ihr Einfluß auf die Milchdrüse untersucht wurde, um Gesetzmäßigkeiten der Proliferation und Sekretion unter physiologischen und pathologischen Bedingungen unter diesem Gesichtspunkt zu erkennen.

IV. DIE WIRKUNG VON TESTOSTERON AUF DIE MAMMA VERSCHIEDENER TIERSPEZIES

1. Ratten

a) Nicht kastrierte weibliche Ratten

Nach der Versuchsanordnung von LAQUEUR (1943) erhielten virginelle weibliche Albino-Ratten über 20 Tage eine Gesamtdosis von 25 mg Testosteron (= Testosteronpropionat = TP), und zwar 2,5 mg jeden 2.Tag. Mit den Versuchstieren wurden 6 bis 10 Tage alte Jungtiere zusammengebracht und alle 2 bis 3 Tage durch neue ersetzt, um auch außerhalb von der Laktation einen möglichst hohen Saugreiz zu gewährleisten. 4 von den 6 Versuchstieren konnten ihre Pfleglinge bereits am 2. bis 3.Tag nähren und verhielten sich wie echte Mütter (Nestbau und rasche Annahme der insgesamt 20 neu hinzugekommenen Tiere). Bei einem Vergleich der Brustdrüsen der 4 Pflegemütter mit Brustdrüsen von Tieren, die bereits 10 Tage normal laktierten, wurden mikroskopisch keine Unterschiede festgestellt.

Eine Proliferation der Acini, wie man sie an Tieren von 16-tägiger Trächtigkeit sieht, trat ein, wenn eine TP-Gabe von 40 mg über 16 Tage verabreicht war. Außerdem wurden zahlreiche Acini mit Vakuolen als Vorboten der Sekretion festgestellt. Die Proliferation führt LAQUEUR (1943) auf die Progesteronsekretion des hypertrophierten Corpus luteum zurück.

Bei Tieren, die über 30 Tage eine Gesamtdosis von 37,5 mg TP (ebenfalls 2,5 mg jeden 2.Tag) bekamen, zeigte sich ein Anstieg der Sekretion in den Acini (ohne Saugreiz).

Derselbe Effekt trat bei einer Gesamtdosis von 60 mg TP (in 48 Tagen) und 75 mg TP (in 60 Tagen) ein. Histologische Studien der Ovarien ergaben, daß die vorher hypertrophierten Corpora lutea trotz fortlaufender Hormonverabreichung beständig bis zu ihrem völligen Verschwinden zurückgingen. Während dieser regressiven Veränderungen steigerte sich die Sekretion in den Acini. Die größte Sekretausschüttung fand man, wenn das Corpus luteum völlig fehlte. Der Sekretionsbeginn rührt also hauptsächlich von der Rückbildung der Corpora lutea her und nicht von der Dauer und der Dosis der TP-Gaben.

LAQUEUR und FLUHMANN (1942) untersuchten die Einwirkung von TP auf den Oestrus-Zyklus bei einer Gesamtdosis von 40 mg TP über eine Zeitspanne vom 20. bis 90.Lebenstag. Die 1.Injektion erfolgte einmal

im Dioestrus und einmal während des Oestrus. Im ersten Falle bildeten sich Wucherungen der Gänge und geringe Sekretion, während im zweiten Falle eine Proliferation der Acini und der Gänge eintrat.

Unterschiede in der Stimulation auf das Wachstum der Mamma je nach dem Reifezustand der Tiere untersuchte FORBES (1942). Implantierte TP-Kügelchen bewirken bei postpubertalen (12 Monate alten) Tieren ein markantes Wachstum. Bei praepubertalen blieb eine stimulierende Wirkung aus, und bei pubertalen Tieren zeigte sie sich nur in wenigen Fällen und in geringem Ausmaß. Der Versuch zeigte ferner bei zunehmendem Alter der Tiere eine sinkende Absorptionsrate der TP-Implantate:

Implantation am 16.Lebenstag	:	zu 33,0 %
" " 30. "	:	" 30,8 %
" " 47. "	:	" 25,9 %
" " 54. "	:	" 25,9 %
" nach dem 12.Monat	:	" 26,3 %

b) Kastrierte Ratten

McEUN, SELYE und COLLIP (1936) beobachteten und verglichen die natürliche Entwicklung von 34 Tage alten unreifen bzw. 4 1/2 Monate alten erwachsenen kastrierten männlichen Ratten mit der Entwicklung gleichaltriger und nicht kastrierter Tiere. Es sollte damit die Einwirkung der Gonaden auf die Entwicklung der Brustdrüsen nachgewiesen werden. Bei Biopsie am 48.Lebenstag zeigten die kastrierten, 34 Tage alten Tiere, wie zu erwarten, weder Anzeichen von Sekretion noch überhaupt eine Entwicklung der Brustdrüsen. Das gleiche Bild zeigte sich bei einer Biopsie am 56.Lebenstag. Die intakten Kontrolltiere dagegen wiesen schon am 48.Lebenstag eine beträchtliche Entwicklung auf, die bis zum 56.Lebenstag weiter fortgeschritten war.

Auch zu einer Zeit, in der die Mamma gut entwickelt ist (4 1/2 Monate), hatten die ausgewachsenen kastrierten Tiere keine Milchsekretion, sondern ließen eine Drüseninvolution erkennen, die sich in der weiteren Beobachtungszeit (30 Tage) verstärkte.

Bei einem Vergleich der Untersuchungsergebnisse nach verschiedenen Testosteron-Dosierungen war folgendes festzustellen:

AHRÉN und ETIENNE (1959) verabreichten eine Anfangsdosis von 0,05 mg TP pro die und erhielten ein Wachstum der Milchgänge, die eine Proliferation und Ektasie aufwiesen.

Mit einer perkutanen Applikation von 0,15 mg TP pro die erzielten AHRÉN und HAMBERGER (1962), indem sie 21 bis 23 Tage lang täglich 3 Tropfen der TP-Lösung auf die Haut unmittelbar um die Mamillen aufträufelten, bei 6 männlichen und 7 weiblichen kastrierten Ratten folgendes Ergebnis:

4 der 7 weiblichen Tiere hatten kleine Gruppen von Alveolen, die sich auf die zentralen Teile der Brustdrüse beschränkten. Die restlichen 3 weiblichen Tiere blieben ohne Alveolarentwicklung. Von den 6 männlichen Tieren konnte man nur bei einem eine geringe Alveolenentwicklung feststellen.

SELYE, McEUEEN und COLLIP (1936), die erstmalig mit Testosteron an kastrierten Ratten experimentierten, gaben unreifen männlichen und weiblichen Ratten 23 Tage lang eine Dosis von 0,2 mg Testosteron (Testosteronbenzoat) pro die und erreichten eine geringe Entwicklung der Acini und eine deutlich feststellbare Milchsekretion.

Diesem Ergebnis scheint der Befund von REECE, MIXNER (1939) zu widersprechen, welche nach Injektionen von ebenfalls 0,2 mg TP pro die über 15 Tage an reifen kastrierten weiblichen Ratten eine extensive lobulo-alveoläre Entwicklung beschreiben. Wie wir weiter unten zeigen, tritt dieser Effekt erst bei 1,50 mg TP ein. Die Abweichung der Ergebnisse ist wahrscheinlich so zu erklären, daß nach der eigenen Aussage von REECE, MIXNER die Mammae der Versuchstiere bereits zum Zeitpunkt der Kastration ein Gangsystem mit zahlreichen Endknospen besaßen.

Mit 0,3 mg TP pro die, perkutan appliziert (s.o.), behandelten AHRÉN, HAMBERGER (1962) je 6 weibliche und 6 männliche Ratten 23 Tage lang. Die Brustdrüsen der weiblichen Ratten zeigten daraufhin eine deutliche Alveolenentwicklung. Diese war allerdings wiederum auf die zentralen Teile der Mamma beschränkt, während in der Peripherie der Drüsen nur wenige Alveolen sichtbar waren. Von den 6 männlichen Tieren sah man bei 4 eine markante Ausbildung von Alveolen, ähnlich der, wie sie bei den weiblichen Tieren angetroffen wurde. Die beiden restlichen Ratten wiesen eine geringfügige Alveolarstruktur auf.

Kaum davon unterschieden ist das Ergebnis, welches McEUEEN, SELYE und COLLIP (1936) mit einer Dosis von 0,4 mg pro die erreichten. Die Tiere zeigten intensive Mammaentwicklung und Sekretion.

AHRÉN und ETIENNE (1959) berichten nach TP-Gaben von 0,5 mg pro die über 8 bis 30 Tage von einer Entwicklung der Lobuli und Alveolen, sowie einer Hyperplasie und Dilatation des Gangsystems der Milchdrüsen.

Ähnliche Erscheinungen stellten ASTWOOD, GESCHICKTER und RAUSCH (1937) fest, die mit TP-Dosen von 0,1 bis 0,5 mg pro die arbeiteten. Sie fanden typische Mammaentwicklung mit dichten Alveolen.

NELSON und MERCKEL (1937) bestätigten mit Dosen von 0,5 bis 1,0 mg im wesentlichen die Ergebnisse der vorigen. Dasselbe gilt für die Untersuchungen von LAQUEUR (1942), ebenso auch für den Kontrollversuch von DONOVAN und JACOBSON (1960).

In dem bereits oben beschriebenen Versuch von AHRÉN und HAMBERGER (1962) wurde auch mit höheren TP-Dosen experimentiert.

Nach TP-Gaben von 0,75 mg pro die - wiederum perkutan appliziert über 23 Tage - hatten alle weiblichen Tiere große Mamillen. Deutlich war die Alveolenentwicklung im Zentrum der Drüse, etwas weniger deutlich in der Peripherie. Die Drüsen der männlichen Tiere zeigten im Zentrum ebenfalls Alveolenentwicklung.

Nach 1,5 mg TP pro die 23 Tage lang zeigten alle 7 weiblichen Ratten ausgeprägte lobulo-alveoläre Entwicklung. Bei 4 von diesen Tieren war die Alveolenentwicklung sogar in der Peripherie genauso deutlich wie im Zentrum. 3 männliche mit dieser Dosis behandelte Ratten brachten eine extensive lobulo-alveoläre Entwicklung hervor.

2,5 mg pro die, die AHRÉN und ETIENNE (1959) in einer langdauernden Behandlung applizierten, bewirkten nach etwa 30 Tagen Zystenbildungen (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Kastrierte Ratten

Einzel-Dosis	Alveolen	Cysten	Literatur
0,05 mg	(+)		AHRÉN, ETIENNE (1959)
0,15 mg	+		AHRÉN, HAMBERGER (1962)
0,2 mg	+		SELYE, McEUN, COLLIP (1936)
0,3 mg	++		AHRÉN, HAMBERGER (1962)
0,4 mg	++		McEUN, SELYE, COLLIP (1936)
0,5 mg	++		AHRÉN, ETIENNE (1959)
0,75 mg	+++		AHRÉN, HAMBERGER (1962)
1,50 mg	+++		AHRÉN, HAMBERGER (1962)
2,5 mg		+	AHRÉN, ETIENNE (1959)

Zeichenerklärung: (+) = Alveolen ektatisch und hyperplastisch
 + = geringe Alveolenbildung
 ++ = stärkere Alveolenbildung
 +++ = sehr zahlreiche Alveolenbildung

Diese Wirkungen von Testosteron-Gaben sind jedoch vermindert nach voraus-
 gegangener Adrenalectomie.

HAMBERGER und AHRÉN (1964) stellten fest, daß lokale perkutane Applika-
 tion von Testosteron bei kastrierten Ratten mit intakten Nebennieren das lobu-
 lo-alveoläre Wachstum stimuliert. Bei Ratten, an denen sie Adrenalectomie
 vorgenommen hatten, stellten erst zusätzliche Injektionen von Cortison
 die oben beschriebene Ansprechbarkeit der Mammæ auf Testosteron wieder

her. Versuchsweise vorgenommene Injektionen von Oestron dagegen zeitigten diese Wirkung nicht. Alveoläres Wachstum stellte sich an kastrierten adrenal-hypophysektomierten Ratten auch nach kombinierten Injektionen von Testosteron und STH ein.

Diese Ergebnisse werden bestätigt durch neuere Untersuchungen von JACOB-SOHN und NORGREN (1965) an adrenal-gonadektomierten Ratten.

Injektionen von TP (0,1 mg) jeden 2.Tag über 25 Tage:		kein Alveolen- wachstum
nach TP (0,1 mg) + Cortisonazetat (0,125 mg) :		geringer Anstieg d. Alveolenzahl
nach TP (0,1 mg) + Oestron (0,05 µg) :		Ausbleiben der vor- genannt. Wirkung
nach TP (0,1 od. + Oestron (0,05 µg) 0,2 mg) + Cortisonazetat (0,125 mg) :		Bildung v. Läppchen und Alveolen

Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß die Reaktion der Brustdrüse auf Androgene von Oestrogenen und Nebennierenrindensteroiden abhängig ist.

c) Hypophysektomierte Ratten

McEUN, SELYE und COLLIP (1937) stellten wie später auch NOBLE (1939) Versuche über die Bedeutung der Hypophyse für einen eventuellen Stimulatio-
tionseffekt auf die Brustdrüse durch Testosteron bei hypophysektomierten Rat-
ten an. Sie konnten bei allen Untersuchungen keine Stimulation nachwei-
sen. Weitere Versuche von LEONHARD und REECE (1942) zur gleichen Frage
führten zu demselben negativen Ergebnis. Bei männlichen hypophyseкто-
mierten Ratten wurde sorgfältig die Vollständigkeit der Hypophysenexstirpa-
tion nachgeprüft. Sofort nach Hypophysektomie wurden einmal 5,5 mg TP
bzw. an andere Tiere 12,5 mg TP ohne Zusätze gegeben. In einer weiteren
Versuchsreihe wurde zu 5,5 mg TP noch 0,2 mg Oestradioldipropionat verab-
reicht und zu 12,5 mg TP noch 10 mg Desoxycorticosteronazetat zugefügt.
In keinem der 4 Fälle zeigte sich eine Proliferationswirkung. Eine 5. Gruppe
von Versuchstieren erhielt das Testosteron (8 mg) erst 56 Tage nach Hypo-
physektomie. Auch hier blieben Wachstum und Differenzierung aus.

LEONHARD (1943) führte die Versuche mit TP weiter, indem er die Ver-
suchstiere nach dem Zeitpunkt des Behandlungsbeginns unterschied:

einmal sofort nach der Operation -
zum anderen 7 Tage danach beginnend.

Er experimentierte mit 22 bis 34 Tage alten männlichen Ratten. Die sofort behandelten Tiere erhielten 11,25 mg bzw. 12,5 mg TP. Im Ergebnis beschreibt er nach mikroskopischen Untersuchungen eine Hyperplasie der Gänge, Zellkerne geschwollen und abgerundet; Zellkerne der Kontrolltiere unregelmäßig in der Form; Gangepithel kubisch bis platt.

Die erst nach 7 Tagen mit 12,5 mg TP behandelten Ratten zeigten ebenfalls hyperplastische Gänge, woraus erhellt, daß der Behandlungsbeginn ohne Belang ist. Eine lobulo-alveoläre Entwicklung trat auch hier nicht ein. Die an den Gängen beobachteten Veränderungen erklärt LEONHARD als Hyperplasie der Epithelzellen im Innern der Gänge.

d) Kastrierte und hypophysektomierte Ratten

Die oben beschriebenen Versuche ergaben ein Ausbleiben der Stimulationswirkung von TP auf die Mamma. Dasselbe war auch der Fall bei der Gruppe von kastrierten und hypophysektomierten Ratten, die TP allein oder in verschiedenen Hormonkombinationen zugeführt bekamen.

Testosteron ohne weitere Zusätze injizierten REECE und LEONHARD (1942) und AHRÉN (1959II). Nach 0,5 mg TP pro die über 28 Tage beschreibt AHRÉN eine Hyperplasie der Gänge - hervorgerufen durch starke Epithelproliferation - sowie geringe Sekretion und eine Körpergewichtszunahme von 8,5%.

AHRÉN und ETIENNE (1959) sprechen ebenfalls nach 0,5 mg TP jeden 2. Tag über 9 bis 32 Tage von Hyperplasie und Dilatation des Gangsystems. Bei höheren Dosen traten Zysten auf. DONOVAN und JACOBSON (1960) konnten mit 0,5 mg TP pro die nach 21 Tagen lediglich farbloses Sekret in den Gängen feststellen.

Zu den gleichen Ergebnissen führten auch die folgenden Wirkstoffkombinationen:

TP + Insulin

TP + Insulin + Cortison

TP + Insulin + Cortison + Thyroxin

TP + Insulin + Cortison + Oestron

TP + Prolaktin

Mit einer Kombination von 0,5 mg TP + 40 IE Insulin per ml virtum jeden 2.Tag erreichten AHRÉN und ETIENNE (1959) den gleichen Effekt wie mit TP allein.

Zu dieser Kombination setzten DONOVAN und JACOBSON (1960) 0,125 mg Cortison zu und erreichten eine Proliferation des Gangepithels mit Sekretion und häufig anormal verlängerten Seitenknospen sowie kleine Proliferationen des Alveolarepithels in Form von Sprossungen.

In einem weiteren Versuch geben DONOVAN und JACOBSON (1960) neben Testosteron, Insulin und Cortison noch 2,5 µg Thyroxin, ohne damit neue organoide Strukturbilder zu erreichen. Dagegen erschienen in der Brustdrüse unkoordinierte Proliferationszonen. Die Untersucher vermuten daher, daß Cortison trotz der geringen Dosis der Wirkung von Thyroxin und Testosteron hemmend entgegensteht.

JACOBSON (1962) experimentierte mit einer Kombination von 0,5 mg Testosteron + Insulin (1 IE bis 16 IE) + Cortison (0,125 mg bis 0,25 mg) + Oestron (0,05 µg bis 0,5 µg) jeden 2.Tag etwa 30 Tage lang. Es zeigten sich Alveolarläppchen und verzerrte Gänge mit verlängerten Seitenknospen. Dieses Bild variiert mit der Dosis der Oestrogene und der Dauer der Behandlung. Das Epithel der Gänge war hypertrophiert und proliferiert, jedoch zeigten sich keine Endknospen. Außerdem waren die Gänge mit Sekret angefüllt, zumal bei Oestrogen-Dosen von 0,1 µg; noch stärker bei 0,2 µg Oestron. In der gleichen Untersuchung beschreibt JACOBSON die Wirkung von 0,5 mg Testosteron in Kombination mit 0,05 µg bis 0,5 µg Oestron bzw. Oestradiolbenzoat jeden 2.Tag über 22 bis 24 Tage. Die Gänge waren ektatisch und mit farblosem Sekret angefüllt; ein Wachstum der Brustdrüse ließ sich jedoch nicht feststellen.

AHRÉN (1959^{II}) gab in einem weiteren Zweig dieser Versuchsreihe 0,05 mg TP in Verbindung mit verschiedenen Dosen Prolaktin (0,5 mg bis 4,0 mg). Alle im Versuch befindlichen Tiere zeigten ektatische Gänge und starke Sekretion, jedoch blieb eine ausgeprägte lobulo-alveoläre Entwicklung bei allen Tieren aus.

Es hat sich also gezeigt, daß keine der eben besprochenen Kombinationen lobalveoläre Entwicklungen hervorbringen vermag. Eine solche tritt erst dann ein, wenn das Testosteron mit Wachstumshormon (STH) kombiniert wird.

AHRÉN (1959^{II}) gab 0,05 mg TP zusammen mit 0,2 mg, 0,4 mg oder 0,8

mg Wachstumshormon über 28 Tage. Der Zusatz von 0,2 mg STH löste Hyperplasie der Gänge und eine geringe Alveolarentwicklung aus. Die Ausführungsgänge waren mit großen Gruppen hyperplastischer Alveolen bedeckt, ähnlich wie bei normalen erwachsenen männlichen Ratten; außerdem nahm das Körpergewicht zu.

REECE und LEONHARD (1942) kamen zu dem gleichen Ergebnis mit 0,3 mg TP + 0,5 ccm STH intraperitoneal pro die über 15 Tage. Sie beschreiben das lobulo-alveoläre Wachstum als besonders ausgeprägt im proximalen Abschnitt der Mamma.

Die Versuche von AHREN (1959^{II}) und von REECE und LEONHARD (1942) zeigen also, daß eine lobulo-alveoläre Entwicklung der Milchdrüse von Ratten durch Testosteron-Gaben nur dann möglich zu sein scheint, wenn dieses Hormon gleichzeitig mit Somatotropin gereicht wird.

2. Kaninchen

Weit weniger zahlreich sind die Versuche an Tieren anderer Spezies. BENGTSON und NORGREN (1961) erprobten die Wirkung von TP allein und in Kombination mit Oestrogen an männlichen kastrierten Kaninchen mit Dosen von 0,5 mg bis 80 mg TP und 0,05 bis 2,5 μ g Oestron pro die. Stichtage für ihre Beobachtungen waren der 14., 28. und 56. Injektionstag. Bei TP-Gaben unter 20 mg pro die zeigte sich keine Wirkung; höhere Gaben von 40 mg bis 80 mg TP pro die bewirkten durchgehens ausgeprägte, jedoch anormale Wachstumseffekte. Bei Kombinationen von 1 mg bis 10 mg TP und 0,5 μ g Oestron zeigte sich, daß TP-Gaben die Wirkung von Oestron auf die Brustdrüse unterdrückten oder gänzlich verhinderten (TP-Gaben von 5,0 mg bis 20 mg zusammen mit 3,123 μ g Oestron pro die lösten nach 28 Tagen Alveolenentwicklung aus). Hatten BENGTSON und NORGREN schon durch Oestron allein (12,5 μ g oder 25 μ g) pro die eine Hemmung des Wachstums festgestellt, so zeigte sich nun, daß die Kombination von 5 mg bis 20 mg TP pro die + 6,25 μ g bis 25 μ g Oestron pro die diese wachstumshindernden Tendenzen noch steigerte. Die Versuche von BENGTSON und NORGREN, die im einzelnen die Wirkung an Alveolen, Seitenknospen, Verzweigungen am Gangsystem, Endknospen und Sekretion beobachteten, zeigen somit ein Wechselspiel zwischen den Wirkungen von Testosteron und Oestron auf die Brustdrüse von männlichen kastrierten Kaninchen.

3. Mäuse

HEUVERSWYN, FOLLEY und GARNER (1939) untersuchten an der nicht kastrierten männlichen Maus die Einwirkung von Testosteron in Gaben zwischen 4 mg bis 8 mg Gesamtdosis. Die Injektionen erfolgten jeden 2. Tag, am 16. Versuchstag wurden die Tiere getötet. Die Brustdrüsen waren vergrößert. Das Gangsystem war voll ausgebildet mit Endknospen an den peripheren Gängen.

Kastrierte weibliche Mäuse erhielten von FLUX (1954¹) 17-Vinyltestosteron in Tablettenform implantiert. Eine Gruppe bekam die einmalige Gabe von 100 mg, eine zweite vier Implantate zu je 50 mg. Nach 42 Tagen (Tag der Tötung) hatten die Tiere der ersten Gruppe 0,88 mg, jene der zweiten Gruppe 1,61 mg des 17-Vinyltestosterons absorbiert. Beide Dosen hatten einen Wachstumseffekt auf die Brustdrüse. Die Verästelungen des Gangsystems nahmen zu; eine Entwicklung von Alveolen blieb aus.

Kastrierte und hypophysektomierte Mäuse dagegen ließen bei Versuchen, die FERGUSON und VISSCHER (1953) mit 0,02 mg TP pro die über 14 Tage ausführten, die oben beschriebene Wirkung auf das Gangsystem vermissen. Diese Zusammenhänge wurden im einzelnen durch die Untersuchungen von DORFMAN und SHIPLEY (1956) aufgezeigt. Sie konnten den Nachweis erbringen, daß Testosteron bei hypophysektomierten Nagetieren keine Stimulationswirkung auf die Brustdrüse hat, während Androgene und Hypophysenextrakt im Zusammenwirken das Mammawachstum fördern.

Eine spezielle Untersuchung über den Antagonismus von Androgenen und Oestrogenen bei männlichen Mäusen stellten ARHELGER und HUSEBY (1951) an. Männlichen Mäusen wurde Vaginalgewebe weiblicher Tiere subkutan implantiert. Ein Teil der Tiere wurde anschließend kastriert. Diese und die übrigen nicht kastrierten Tiere erhielten 0,5 γ Oestrogen pro die an 4 Tagen in der Woche, und zwar als Oestron, Oestradiol und Diäthylstilboestrol. Man untersuchte die Wirkung von Oestron, Oestradiol und dem nicht steroiden Diäthylstilboestrol auf die Brustdrüse sowie auf das implantierte Vaginalgewebe an den männlichen kastrierten und nicht kastrierten Mäusen. Bei den kastrierten Tieren ließ sich eine gute Entwicklung der Brustdrüse feststellen. Der gesamte Drüsenbereich enthielt zahlreiche kolbenförmige Anschwellungen am Ende der Gänge und viele Mitosen. Bei den nicht kastrierten Mäusen gab es keine Entwicklung der Mamma. Bei diesen Tieren, die also noch selbst Androgene produzierten, wurde die Wirkung von Oestrogen auf die Mamma unterdrückt.

ARHELGER und HUSEBY bewiesen damit einen Antagonismus zwischen Androgenen und Oestrogenen. Ein ähnliches Bild des Antagonismus zeigte die implantierte Vaginalschleimhaut. An den kastrierten Mäusen traten histologisch Veränderungen in Form von Verhornung und Schleimbildung auf. An Implantaten der nicht kastrierten Mäuse veränderte sich nichts. Es ist jedoch wichtig, die Verabreichung von Oestron und Oestradiol einerseits von der Anwendung der synthetischen oestrogenen Substanz Diäthylstilboestrol andererseits zu unterscheiden. Nur nach Oestron und Oestradiol trat der eben erwähnte Antagonismus in Erscheinung, während Diäthylstilboestrol diesen Antagonismus Oestrogen/Androgen nicht hervorrief.

4. Meerschweinchen

BOTTOMLEY und FOLLEY (1939) erforschten die Wirkung verschiedener Androgene auf die Zitze und Mamma des Meerschweinchens. Sie behandelten unreife männliche kastrierte und nicht kastrierte Meerschweinchen mit annähernd 2 mg TP pro die 4 Wochen lang und beobachteten eine Stimulation der Gänge, begleitet von einer geringen Entwicklung der Alveolen. Es zeigte sich, daß bei der Wahl des Androgens die Stellung der Hydroxylgruppe an C₃ oder C₁₇ und die Doppelbindung im Molekül ($\Delta 4 - \Delta 5$) für die Ausbildung der Zitzengröße Bedeutung hat.

5. Rhesusaffen

Mit Rhesusaffen experimentierten FOLLEY, GUTKELCH und ZUCKERMAN (1939) und injizierten folgende Gesamtdosen:

0,35 g	über	13 Tage
0,2 g	"	14 "
0,24 g	"	90 "
1,69 g	"	151 "

Die Autoren sind der Meinung, daß TP eine Verkümmern der Gänge und Alveolarformationen zur Folge hat. Echte Alveolen waren nur nach der höchsten Dosis von 1,69 g über 151 Tage nachweisbar. Die Untersuchungen von VAN WAGENEN und FOLLEY (1939) an kastrierten weiblichen Rhesusaffen führten zu dem gleichen Resultat.

V. DIE WIRKUNG VON OESTROGEN UND PROGESTERON AUF DIE MAMMA VERSCHIEDENER TIERSPEZIES

A. OESTROGENE

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß viele Spezies nach Verabreichung von Oestrogenen in physiologischen Dosen mit Gangwachstum reagieren, während einige Tierarten lediglich Alveolarentwicklung aufweisen. Wichtiger als bei Experimenten mit anderen Wirkstoffen ist in diesem Zusammenhang die Berücksichtigung der Spezies der Versuchstiere für die Beurteilung des Strukturwandels nach Oestrogenanwendung. Im Hinblick auf die Wirkungsweise von Oestrogen allein hat FOLLEY (1952) folgende drei Kategorien aufgestellt:

- | | |
|---------------------------------------|---|
| 1. Maus, Ratte, Kaninchen: | Gangwachstum, relativ geringe Alveolenbildung |
| 2. Meerschweinchen, Affe, Kuh, Ziege: | Gangwachstum und intensive lobulo-alveoläre Entwicklung |
| 3. Hund: | Geringfügiges Wachstum der Gänge |

Diese Gruppierung soll als Einteilungsprinzip dienen, obwohl sich zeigen wird, daß durch verschiedenartige Dosierung und Anwendungsdauer der Hormone (z.B. Langzeitbehandlung) keine Schematisierung der geweblichen Antwort auf einen hormonalen Impuls gegeben ist.

1. Gruppe: Maus, Ratte, Kaninchen

a) Maus:

GARDNER, SMITH und STRONG (1935) verabreichten normalen Mäusen 7500 bis 12500 IE Follikulinbenzoat als Gesamtdosis (500 IE pro Woche) und stellten ein geringgradiges Wachstum der Milchdrüsengänge fest; daneben gebietsweise starke alveoläre Entwicklung und Stellen, in denen das Stromagewebe exzessiv entwickelt war. Im Vergleich zu diesen hohen Dosen erzielten sie mit kleinen Dosen, 1 bis 5 Ratteneinheiten ("Theelin"), eine intensive Entwicklung der Läppchen und der Alveolen entlang der Milchdrüsengänge.

GARDNER (1941) experimentierte mit $50 \mu\text{g}$ Oestradioldipropionat bzw. $50 \mu\text{g}$ Oestradiolbenzoat pro Woche. Die Versuche dauerten bis zur Entwicklung von Tumoren oder bis zum Tod der Tiere (über 220 Tage). Die Brustdrüsen dieser Tiere waren kleiner als die von solchen, die $10 \mu\text{g}$ Oestradiolbenzoat pro Woche erhalten hatten. Die Tiere der letztgenannten Gruppe bildeten Verzweigungen an den Gängen.

TRENTIN und TURNER (1948), die über 30 Tage $1,0 \mu\text{g}$ Oestradiolbenzoat pro die applizierten, beobachteten nach 3 Tagen bereits Endknospen, nach 15 Injektionen verlängerte Gänge und erste Anzeichen von Alveolen bei einigen Tieren, nach 30 Injektionen gute Ausbildung der Gänge, mäßige Alveolenbildung bei allen Tieren.

LEWIS und TURNER (1941) erzielten mit $0,165 \mu\text{g}$ bis $0,5 \mu\text{g}$ pro die (über 2 bis 4 Wochen) Diäthylstilboestrol eine Drüsenlänge von $0,5$ bis $1,5 \text{ cm}$, meist interlobuläre Gangentwicklung, niemals jedoch gute Alveolenläppchenbildung. Mischte man zur oralen Applikation $0,5 \mu\text{g}$ bis $1,5 \mu\text{g}$ Diäthylstilboestrol dem Trinkwasser bei, so ergab sich eine ausgedehnte Gangproliferation. Es zeigte sich jedoch, daß hierbei die Wirkung um ein Sechsfaches schwächer war als bei subkutaner Injektion. Dabei wurde vor allem eine Proliferation des Gangsystems festgestellt.

Experimente der gleichen Autoren mit kastrierten virginellen Mäusen, denen sie $0,167$ bzw. $1,5 \mu\text{g}$ Diäthylstilboestrol pro die (11 bis 21 Tage) injizierten, ergaben ein unterschiedliches Bild: teilweise Bildung von Endknospen und Gangwachstum, in anderen Fällen interlobuläre Gänge, teilweise auch volle Entwicklung und Sekretion.

Ebenfalls an kastrierten Mäusen bewirkte eine Gesamtdosis von $92,5 \mu\text{g}$ Oestron in Versuchen von DAANE und LYONS (1954) gutes Gangwachstum und intensive Alveolenbildung.

Versuche an hypophysektomierten Mäusen bzw. an hypophysektomierten und kastrierten Mäusen waren im Ergebnis alle gleich:

GARDNER (1940)	$0,05 \mu\text{g}$ bis $1 \mu\text{g}$ Oestradioldipropionat pro die (15 Tage): schwaches Wachstum der Mamma
TRENTIN und TURNER (1948)	$1 \mu\text{g}$ Oestradiolbenzoat: unbedeutende oder keine Stimulation der Brustdrüse
FERGUSON und VISSCHER (1953)	$0,01 \mu\text{g}$ Oestradiol pro die (14 Tage): keine Entwicklung der Gänge; $0,08 \mu\text{g}$ Diäthylstilboestrol pro die (14 Tage): keine Entwicklung der Gänge

FERGUSON (1956) 0,08 μ g Diäthylstilboestrol (315 Tage !):
kein Mammawachstum

In den aufgeführten Versuchen wurde nur Oestrogen angewandt.

Durch kombinierte Behandlung von 0,75 μ g Oestron und 7,5 mg Hypophysenvorderlappenextrakt - diese Menge entspricht einer Mäuseeinheit, d.h. einer Dosis mammogen wirksamer Substanz pro Maus, die gebraucht wird, um mindestens an 5 von 10 Tieren ($50 \pm 10\%$) eine minimale Reaktion zu erreichen - studierten MIXNER und TURNER (1957) das Reaktionsvermögen der Brustdrüse bei verschiedenen Mäusestämmen:

Vom Stamm Schwing	reagierten von	35 Tieren	18, d.h.	51%	} positiv
Vom Stamm Swiss	"	15	8, d.h.	53%	
Vom Stamm Kansas	"	11	3, d.h.	27%	
Vom Stamm Sutter	"	11	3, d.h.	27%	

Schon MÜHLBOCK (1948) hatte eine nach Stämmen (dba, Black C 57, 020, Riet) verschiedene Oestrogenempfindlichkeit an Mäusen sowohl auf die Vagina als auch auf die Brustdrüse nachgewiesen. So war die Vagina des high-cancer strain-dba viel weniger oestrogenempfindlich als die der drei anderen low-cancer-Stämme, wohingegen die Brustdrüsen aller 4 Stämme ungefähr gleich ansprachen.

Zu konstanten Gesamtdosen von 7,5 μ g Oestron und 750 μ g Progesteron fügten MIXNER und TURNER (1942^{III}) variierende Mengen Thyroxin (150 bis 4500 μ g) zu und beobachteten das lobulo-alveoläre Wachstum an der kastrierten virginalen weiblichen Maus. Die Beigabe von Thyroxin bewirkte eine bis 25% stärkere lobulo-alveoläre Entwicklung als nach Oestron und Progesteron allein. Im Gegensatz dazu schaltete Thyreoidektomie die Fähigkeit der Mamma aus, auf Oestron und Progesteron mit lobulo-alveolärem Wachstum zu reagieren.

Desoxycorticosteronazetat 3 mg gesamt + Oestron 7,5 μ g gesamt bewirkte bei 5 von 9 (= 55,6%) kastrierten Mäusen lobulo-alveoläres Wachstum (MIXNER und TURNER (1942^{II})). Der Effekt von Desoxycorticosteronazetat beträgt im Vergleich mit der Wirkung von einer Standarddosis Progesteron = 1, ein Drittel.

GARDNER (1940) zeigt, daß Desoxycorticosteronazetat 0,25 mg über 15 Tage + Oestradioldipropionat 0,05 μ g bis 1 μ g über 15 Tage eine intensive Proliferation der Brustdrüsengänge bei hypophysektomierten männlichen Mäusen bewirkt. (Desoxycorticosteronazetat allein hat nur schwachen Effekt - s. S. 45).

Gesamtdosen von $92\mu\text{g}$ Oestron und 45 mg Hypophysenmammotropin fördern bei kastrierten männlichen Mäusen gutes Gangwachstum und intensives alveoläres Wachstum (DAANE und LYONS (1954)). Eine Hinzufügung zu den gleichen Gaben von 45 mg Progesteron (gesamt) intensiviert die Wirkung: ausge dehntes Gangwachstum, reichliche Alveolen und Bildung zahlreicher kleiner und großer Läppchen. In diesem Versuch wurde auf das mögliche Auftreten von Tumorbildungen geachtet. Etwa 10 Tiere aus jeder Versuchsgruppe wurden über ein Jahr am Leben erhalten und regelmäßig auf Tumoren untersucht. In keiner Maus konnte nach einem Jahr eine Geschwulst beobachtet werden.

Gereinigte Prolaktinpräparate, die entweder 12,5 IE oder 35 IE per mg enthielten, zusammen mit $1\mu\text{g}$ Oestradioldipropionat jeden 2. Tag (0 bis 12 Tage lang) bewirkten bei hypophysektomierten männlichen Mäusen Anwachsen der Milchdrüsenrudimente (GARDNER und WHITE (1941)).

Ein kompensatorisches, zur Normgröße führendes Wachstum der atrophischen Brustdrüse von hypophysektomierten und kastrierten Mäusen wurde erreicht durch die Kombination: Oestron $0,01\mu\text{g}$ und Progesteron $0,02\text{ mg}$ und Prolaktin 20 bis 25 IE und Wachstumshormon (STH) $20\mu\text{g}$ über 14 Tage (FERGUSON (1956)). Eine zweite Kombination wiederum über 14 Tage: Oestradiol $0,01\mu\text{g}$ und Diäthylstilboestrol $0,08\mu\text{g}$ und STH $20\mu\text{g}$ bewirkte überentwickelte Endknospen und Erweiterung der Gänge, aber keine Alveolen. Auch weitere Zusätze von ACTH $1,0\text{ mg}$ und Thyroxin $0,5\mu\text{g}$ vermochten den Effekt nicht wesentlich zu intensivieren.

b) Ratte

LEONHARD und REECE (1942) stellten Untersuchungen über den Erfolg von lokaler Applikation von Oestradioldipropionat $0,1\text{ mg}$ bei nicht kastrierten Ratten an. Nach Entfernung der Behaarung über dem rechten abdominalen Brustdrüsenbereich trug man über 19 Tage das Oestradioldipropionat in ölgiger Lösung auf und erzielte Anregung neuen Brustdrüsenwachstums in exzellenter Weise. Der gleiche Versuch mit hypophysektomierten Ratten blieb ohne Wachstumswirkung.

Die Bedeutung von Alter, Gewicht und Behandlungsbeginn für Erfolg oder Mißerfolg bei der Oestrogenbehandlung (50 bis $1150\mu\text{g}$ Oestradioldipropionat) von hypophysektomierten Ratten beschrieb LEONHARD (1943). Versuchsmaterial seiner Untersuchungen waren hypophysektomierte Ratten, die entweder unter 30 oder über 30 Tage alt waren, die ein Körpergewicht von weniger oder mehr

als 70 g hatten und deren Behandlung entweder sofort nach der Hypophysektomie oder erst 7 Tage später begann. Ein Erfolg der Behandlung in Form von Endknospenbildung trat nur dann ein, wenn die Tiere erst 22 bis 30 Tage alt waren, ein Körpergewicht unter 70 g besaßen und mit der Oestrogenbehandlung sofort nach der Hypophysektomie eingesetzt wurde. LEONARD schließt daraus, dass das Gewebe postnatal bis zum Einsetzen der Reife auf Oestrogen anspricht. Es besitzt also die Fähigkeit zur Hyperplasie, die zur Zeit der Reife verloren geht. Auf die gleiche Erscheinung bei hypophysektomierten Mäusen weist auch GARDNER (1940) hin.

LEONARDs Vermutung wird weiter gestützt durch SMITHCORS und LEONARD (1943), die ebenfalls nur dann eine Stimulation nach Oestradioldipropionat $50\mu\text{g}$ über 10 Tage bei hypophysektomierten Ratten feststellten, wenn mit der Behandlung sofort nach Hypophysektomie begonnen wurde.

Ähnlich LYONS (1943): 5 bis 10 IE Oestron über 10 Tage unmittelbar nach erfolgtem Eingriff erbrachte "nackte" Gänge. Derselbe Autor (LYONS 1951) beschreibt zu einem späteren Versuch an hypophysektomierten Ratten nach $1\mu\text{g}$ Oestron über 10 Tage ein Gangsystem mit einzeln verstreuten Alveolarknospen.

Kaum von den beschriebenen Ergebnissen unterscheiden sich die Versuche von LEONARD und REECE (1942) an hypophysektomierten-kastrierten Ratten. 0,4 mg Oestradioldipropionat wurde in Pastenform über 21 Tage lokal appliziert, ohne ein Mammawachstum hervorzurufen.

Die Mehrzahl der Versuche wurde an Ratten durchgeführt, die nur kastriert waren. Variierende Dosen und unterschiedliche Dauer der Applikation führten zu folgenden Ergebnissen:

Junge Ratten erhielten $100\mu\text{g}$ Oestron gleich nach der Geburt. In der 1. und 2. Lebenswoche zeigte sich trotz der hohen Dosis keine Wirkung. Aber der 3. Woche löste schon $1/10\mu\text{g}$ pro die die Ausdehnung des Gangbaumes und Anwachsen der Endknospen aus. $100\mu\text{g}$ bis $200\mu\text{g}$ Oestron pro die über 60 und 150 Tage lösten zuerst Gangdilatation und später Cysten bis zu 5 mm Durchmesser aus. ASTWOOD, GESCHICKTER und RAUSCH (1937). -

Weibliche kastrierte Ratten, die 3 bis 4 Monate alt waren und $30\mu\text{g}$ Oestron pro die bekamen, zeigten nach 331 Tagen multiple Cysten und Fibroadenome an der Mamma, die das Drüsengewebe verdrängten (McEUEEN, SELYE und COLLIP (1936)). - Ähnlich beschreiben HEROLD und EFFKEMANN (1936) bei kastrierten Ratten nach 50 bis 250 IE kristallinem Follikelhormon Cystenbildung durch alleinige Oestrogenbehandlung. - Kein Anzeichen von Gang-

wachstum fanden LEWIS und TURNER (1941) nach Verabreichung von 0,004 bis 0,34 μg Diäthylstilboestrol pro die über 7 bis 28 Tage. Höhere Dosierungen (0,25 μg bis 1,0 μg 18 Tage) zeitigten Proliferation der Gänge. Die Minimaldosis, durch die ein Gangwachstum angeregt wird, wurde in diesem Versuch nicht genau ermittelt. - 1 μg Oestradioldipropionat über 10 Tage ergab ebenfalls kein Gangwachstum (REECE und LEATHER (1945)). - Intensive Alveolarentwicklung durch 5 μg Oestradioldipropionat pro die über 10 Tage beschreiben TRENTIN und TURNER (1947). -

Nach CURTISS (1949) leiteten 0,001 mg Oestradiolbenzoat, 2x wöchentlich über 21 Tage verabreicht, extensives Wachstum der Gänge und beginnende Cystenbildung ein. 0,1 mg bei gleicher Applikationsart und -dauer führten zu irregulärer Dilatation der Gänge und stärkerer Cystenbildung. - Kein lobalveoläres Wachstum vermochte 1 μg Oestron pro die über 10 Tage auszulösen (LYONS (1951)). - Nach SMITH (1955) ergab 0,1 μg Oestradiol pro die über 12 Tage ebenfalls kein Alveolenwachstum; ab 0,5 μg trat mäßiges Alveolenwachstum ein, und bei 1,0 μg über 4 Wochen setzte bereits nach 2 Wochen lobalveoläre Entwicklung ein. - Eine Stimulierung des Gangsystems beschreibt AHRÉN (1959^I) nach 1 μg Oestron pro die. Die zehnfache Tagesdosis führte zu Gangwachstum und begrenzter Alveolenentwicklung. - 1 μg bzw 2 μg Oestradiolbenzoat über 19 Tage gaben gut entwickeltes Gangsystem mit Seitenverzweigungen und Endknospen. (MOON und TURNER (1960)). - Auch MACDONALD und REECE (1962) beschreiben nach 1,0 μg Oestradioldipropionat jeden 2. Tag Ausdehnung und Vergrößerung des Gangsystems, die sich durch Gaben von 2,0 μg noch steigern ließen. 4,0 μg Oestradioldipropionat vermochten den Effekt nicht wesentlich zu verstärken.

Mit dem Ziel, die früher gewonnenen Ergebnisse erneut auf elektronenmikroskopischem Wege zu prüfen, gab LIESER (1964) weiblichen Albinoratten 5 bis 50 μg Oestradioldipropionat jeweils 20 oder 50 Tage. Er stellte fest, daß Oestrogen allein weder bei kastrierten noch bei nicht kastrierten Ratten eine normale, d.h. lobuläre Entwicklung herbeiführt. Die kastrierten Ratten reagierten gleich mit Abnormitäten; bei den nicht kastrierten Ratten traten sie erst nach langer Zeit oder hoher Dosis ein. Als typische Oestrogenwirkung auf juvenile Ratten fand LIESER cystische Umwandlung der Alveolen, Ektasie des Gangsystems, Proliferation und Umwandlung des Drüsenepithels mit papillären Wucherungen und Hemmung der Drüsenentwicklung nach langer Dauer.

Mit kastrierten und adrenaletomierten Ratten experimentierten TRENTIN und TURNER (1947). Nach 5 μg Oestradiolbenzoat pro die über 10 Tage konnten sie kaum Alveolarwachstum nachweisen. Jedoch zeigten sich

in der Peripherie Gänge mit Endknospenformationen. Oestrogen ist also bei den kastrierten und adrenaletomierten Ratten im Vergleich mit den kastrierten Ratten (s. S.21 f.) kaum wirksam.

Zur Oestrogenwirkung auf kastrierte und thyroidektomierte Ratten beschreiben LEONARD und REECE (1941) nach Gaben von 5 Ratteneinheiten Progynon B über 10 Tage ein ausgedehntes Gangsystem mit zahlreichen Seit- und Endknospen.

Die gewonnenen Resultate lassen sich variieren, indem den Oestrogengaben noch andere Wirkstoffe beigemischt werden. So untersuchte man die Entwicklung der Mamma nach Oestrogenzufuhr in Kombination mit

Zink Protamin Insulin
Prolaktin
Relaxin
Thyroxin
Desoxycorticosteronazetat
Wachstumshormon
Gewebshormon

Eine geringgradige Entwicklung des Milchdrüsenangangsystems wurde bei kastrierten und hypophysektomierten Ratten durch Zufuhr von 1,0 bis 10 μ g Oestron und 40 IE per ml vitrum Zink Protamin Insulin erreicht (ÄHRÉN 1959¹). Der Effekt blieb hinter dem zurück, der an Tieren mit intakter Hypophyse erreicht wurde.

Wie DESCLIN (1952) zeigt, ergab dagegen die Kombination von 0,1 mg Oestradiolbenzoat und 30 IE Prolaktin und 4 mg Progesteron, die über 10 Tage kastrierten Ratten injiziert wurde, eine lobulo-alveoläre Entwicklung, jedoch keine Laktation.

HAMOLSKY und SPARROW (1945) hatten festgestellt, daß Relaxin-Injektionen zusammen mit kleinen Dosen Oestradiol und Progesteron ausgeprägtes lobulo-alveoläres Wachstum in unreifen, mit Oestradiol behandelten ovariectomierten Ratten förderte. Auf diesen Versuch baut die Untersuchung von SMITH (1954) auf. Auch er stellte intensives lobulo-alveoläres Wachstum der Brustdrüse an unreifen ovariectomierten Ratten nach Gaben von 1,0 μ g Oestradiol und 1,0 mg Progesteron und Relaxinextrakt fest. Das größte lobulo-alveoläre Wachstum war nach 12 bis 18 Behandlungstagen erreicht, wobei zu beachten ist, daß die Brustdrüse von reifen Ratten beträchtlich weniger auf Relaxin anspricht als die von unreifen. Thyreoidektomie scheint diesen Effekt

zu steigern, jedoch führt SMITH diese Wirkung in erster Linie auf die Oestrogenzufuhr zurück. Hypophysektomie erbrachte weder Gang- noch Alveolenentwicklung.

Die Kombination Progynon B (5 Ratteneinheiten) und Thyroxin (1,6 mg) erprobten LEONARD und REECE (1941) an kastrierten und thyreoidektomierten Ratten und beschreiben Gangwachstum mit Seiten- und Endknospen. Bei der Autopsie waren die seitlichen Knospen der thyreoidektomierten Tiere etwas stärker entwickelt als die der nur kastrierten Kontrolltiere. Im übrigen konnten die Brustdrüsen beider Gruppen nur schwerlich unterschieden werden.

Hypophysektomierte Ratten erhielten in 15 Tagen zu 150 μ g Oestradioldipropionat zusätzlich 7,5 mg Desoxycorticosteronazetat und zeigten kein Brustdrüsenwachstum, sondern lediglich ein reduziertes kanalikuläres Gangsystem (LEONARD und REECE (1942)).

Ovariectomierten weiblichen Ratten wurde zu 5 mg Desoxycorticosteronazetat 0,1 μ g Oestradiol über 10 Tage verabreicht. Ergebnis: geringe Lobulation. Die doppelte Dosis von Desoxycorticosteronazetat vermochte den Effekt nicht wesentlich zu steigern (SMITH und BRAVERMAN (1953)).

In mehreren Arbeiten untersuchte LYONS die Auswirkung verschiedener Kombinationen von Oestrogen mit anderen Wirkstoffen. LYONS, LI, COLE und JOHNSON (1953) konnten mit 10 IE Oestron + 4 IE Progesteron + 60 IE Prolaktin + 0,1 mg STH, eine Woche lang kastrierten und hypophysektomierten Ratten verabreicht, gutes lobulo-alveoläres Wachstum erreichen. Das Erscheinungsbild ähnelte dem, wie es in der letzten Hälfte der Trächtigkeit auftritt. Der Versuch wurde nun eine zweite Woche fortgesetzt mit der Verbindung von Prolaktin (60 IE) + STH (0,1 mg) + Thyroxin (10 μ g) + Cortison (1 mg) in der Absicht, eine Laktation auszulösen; diese trat neben Hyperplasie der Alveolen ein.

LYONS, JOHNSON, COLE und LI (1955) beschreiben an kastrierten und hypophysektomierten männlichen Ratten ähnliche Wirkungen nach Verabreichung folgender Kombinationen:

1 μ g Oestron und 0,04 bis 0,2 mg STH oder

1 μ g Oestron und 2 mg Prolaktin und 0,04 mg STH oder

1 μ g Oestron und 4 mg Progesteron und 0,04 mg STH.

Gangwachstum mit Endknospenproliferation und begrenztes lobulo-alveoläres Wachstum wie zur Zeit der frühen Trächtigkeit. In einer zweiten Versuchsreihe an hypophysektomierten, kastrierten und adrenalectomierten Ratten be-

wirkte die Kombination von 1 μ g Oestron + 4 mg Progesteron + 4 mg Prolaktin + 200 μ g Wachstumshormon gutes lobulo-alveoläres Wachstum.

Die Applikationsart variieren LYONS, LI und JOHNSON (1956) dahin, daß sie Kügelchen (pellets) von 15 μ g Oestron und 45 mg Progesteron und 30 mg Prolaktin und 2,5 mg Somatotropin jeweils in die Nähe einer Brustdrüse implantierten. Es zeigte sich, daß bei kastrierten und hypophysektomierten Ratten in der Drüse, über der sich die hochdosierten Implantate befanden, gutes lobulo-alveoläres Wachstum eingeleitet wurde, während die Drüsen ohne Implantate nur schmale Gänge aufwiesen. An Kontrolltieren, denen ebenfalls diese Implantate eingesetzt waren, erreichte man lobulo-alveoläres Wachstum, woraus geschlossen wird, daß bei Fehlen der Hypophyse entsprechende Mengen von Prolaktin und Somatotropin vorhanden sein müssen, um die Wirkung von Oestron und Progesteron zu ermöglichen. Daß zur Erreichung eines vollständigen lobulo-alveolären Wachstums die Anwesenheit aller vier Hormone (Oestron + Progesteron + Prolaktin + STH) gefordert ist, beweisen auch LYONS, LI und JOHNSON (1957), die wiederum mit Implantaten an hypophysektomierten und kastrierten unreifen Ratten arbeiteten:

Prolaktin + Oestrogen + Progesteron: Gänge und lobulo-alveoläres Wachstum

Oestron allein: keine bemerkenswerte Veränderung im Mammaparenchym

STH allein: schwacher Einfluß auf die Gangproliferation

Oestron und STH: feststellbarer Einfluß auf das Gangsystem in Form von Bildung von Seitenverzweigungen und Endknospen

Diese Ergebnisse wurden durch Versuche am gleichen Material und in gleicher Form von LYONS, LI und JOHNSON (1958) bestätigt. In einer zweiten Versuchsreihe mit kastrierten-hypophysektomierten und adrenaletomierten Ratten, denen 1,0 μ g Oestron und 0,1 mg Desoxycorticosteronazetat und 1,0 mg STH über 10 Tage injiziert wurden, beobachteten sie Gangproliferation, wie man sie bei 30 bis 40 Tage alten normalen Ratten antrifft, mit gut entwickelten Endknospen und Seitenverzweigungen. Eine intensive lobulo-alveoläre Brustdrüsenentwicklung erzielte man erst dann, wenn man den kastrierten-hypophysektomierten und adrenaletomierten Ratten neben Oestron + Desoxycorticosteronazetat + STH noch Progesteron, Prolaktin + Prednisolonazetat hinzufügte.

Zusammenfassend kann daher festgestellt werden:

Gangwachstum: durch STH + Desoxycorticosteronazetat + Oestron

Lobulo-alveoläre Entwicklung: durch Prolaktin + STH + Oestron + Progesteron
+ Desoxycorticosteronazetat + Prednisolonazetat

Laktation: Prolaktin und Prednisolonazetat

Abschließend ist die Verbindung von Oestradiol mit Azetylcholin bzw. Epinephrin zu erwähnen. MEITES (1959^{II}) injizierte weiblichen virginellen Ratten $10\mu\text{g}$ Oestradiol pro die + 25 mg Azetylcholin pro kg Körpergewicht 2 x täglich für 5 Tage oder $10\mu\text{g}$ Oestradiol + $0,25\text{ mg}$ Epinephrin. Beide Kombinationen erbrachten ohne Unterschied intensives lobulo-alveoläres Wachstum und Laktation. Ratten, die entweder Oestradiol oder Azetylcholin allein erhalten hatten, zeigten kein oder nur schwaches Brustdrüsenwachstum und keine Sekretion.

c) Kaninchen

Die ersten Versuche wurden von FRAZIER und MU (1935) durchgeführt. Sie injizierten männlichen Kaninchen 20 bis 60 Ratteneinheiten oestrogenhaltiger Substanzen über 80 Tage mit dem Ergebnis einer Hypertrophie der Mamillen, deren Größe etwa den Mamillen von weiblichen laktierenden Kaninchen entsprach. Nach 90 Behandlungstagen ließ sich Milch auspressen; danach Involution: die Mamillen wurden kleiner, und die Milchsekretion sistierte.

LEWIS und TURNER (1941) fanden, daß bei normalen männlichen Kaninchen $0,4\mu\text{g}$ Diäthylstilboestrol pro die genügen, um extensives Gangwachstum hervorzurufen. Nach 40 bis 60 Tagen entwickelten sich Läppchen. Um die Oestron-dosis mit der optimalen Wirkung zu erproben, ordneten SCHARF und LYONS (1941) Versuchsreihen an unreifen männlichen Kaninchen mit variierenden Oestron-dosen von 30, 60, 120, 240, 480 und 960 IE 5 x wöchentlich über 5 Wochen an:

30 IE Oestron)	:	Gangwachstum, aber unter der Wirkung der nächsten Gruppe zurückbleibend
60 IE Oestron)		
120 IE Oestron :		optimales Wachstum der Gänge
240 IE Oestron)	:	cystische Veränderungen in den Hauptgängen
480 IE Oestron)		
960 IE Oestron)		

Über die perkutane Applikation und ihre Wirkungen berichten LEWIS und TURNER (1942^{II}). 3 IE Oestron (30 bis 60 Tage), unilateral um das Gebiet jeder Zitze appliziert, hatten einen schwachen Wachstumseffekt der Gänge zur Folge. 6 IE Oestron in gleicher Weise verabreicht jedoch ergaben gut entwickeltes Gangsystem. Der gleiche Effekt in gleicher Zeit wurde durch 0,1 μ g Diäthylstilboestrol erreicht. Die perkutane Einwirkung von Oestrogenen ist jedenfalls mehr als nur hyperaemischer Natur.

Die Reaktion vollständig hypophysektomierter kastrierter Kaninchen verglich mit der von unvollständig hypophysektomierten und kastrierten Kaninchen nach 100 μ g Oestradiolmonobenzoat JACOBSON (1954). Im ersten Fall bildete sich farbloses Sekret bei nur schwachem Wachstum. Die zweite Gruppe reagierte mit ausgedehnter Proliferation der Gänge und schwacher Sekretion. Daraus schließt JACOBSON, daß die Hypophysenvorderlappen zusammen mit den Ovarialhormonen für die Entwicklung der Brustdrüse notwendig sind.

Ein Zusatz von 300 bis 500 GPU Relaxin zu 5 μ g Oestradiol erzeugt nach GARRETT und TALMAGE (1952) an kastrierten männlichen Kaninchen extensive Entwicklung der interlobulären Gänge und Endknospen. Relaxin wirkt als Potentiator von Oestrogen.

2. Gruppe: Meerschweinchen, Affe, Kuh und Ziege

a) Meerschweinchen

NELSON (1935) ist der Meinung, daß sich die Brustdrüse des Meerschweinchen auch nach Hypophysektomie entwickelt. Dies schließt er aus seinen Versuchen mit 40 Ratteneinheiten Oestron pro die über 5 Wochen. Die Brustdrüsen waren vergleichbar mit Drüsen normaler Tiere, jedoch trat keine Laktation ein.

Die Entwicklung an nicht kastrierten Meerschweinchen, beeinflusst durch unterschiedliche Dosen von Diäthylstilboestrol, kontrollierten und verglichen durch Messungen LEWIS und TURNER (1942^I). Die Resultate zeigt die folgende Zusammenstellung:

Tabelle 2

Zahl der Versuchstiere	Dosis pro die	Dicke der Mamma	Länge der Zitzen	Ergebnis
4	0,01 μg		e: 2,2 mm	Gänge
5	0,1 μg	e: 0,6 mm	e: 4,3 mm	Erste Ansätze von Läppchen, keine Alveolen
4	0,5 μg	e: 0,7 mm	e: 3,2 mm	Läppchen, einige Alveolen
4	2,0 μg	e: 0,9 mm	e: 5,1 mm	Läppchen und Alveolen
5	10,0 μg	e: 0,8 mm	e: 4,3 mm	Läppchen und Alveolen
4	50,0 μg	e: 0,7 mm	e: 3,6 mm	Läppchen und zahlreiche Alveolen

Der Unterschied machte sich in der jeweils größeren oder geringeren Intensität der Brustdrüsenentwicklung bemerkbar. Zur Zeit, als die Drüsen der Kontrolltiere noch 0,4 mm Durchmesser maßen, zeigten die Mammæ der Versuchstiere, die außerdem noch eine Läppchenentwicklung aufwiesen, Dickendurchmesser bis zu 0,9 mm. Die Zitzen waren bei allen Gruppen größer als die der Kontrollen. Höhere Dosierungen als 0,1 μg vermochten den Effekt nicht zu intensivieren.

COWIE (1951) erreicht bei kastrierten Meerschweinchen mit 100 μg Oestron, das er 68 Tage lang injizierte, extensive Alveolenentwicklung. Das positive Ergebnis führt der Autor möglicherweise auf die lange Versuchsdauer zurück.

SMITH und RICHTERICH (1958) experimentierten ebenfalls mit kastrierten Meerschweinchen und verabreichten 0,25 bis 1,0 μg Oestradiolbenzoat 3 x wöchentlich über 2 Monate. Diese Behandlung führte Verzweigung und Proliferation der Gänge herbei sowie Bildung von Läppchen.

Die Einwirkung von Oestron bei lokaler Applikation untersuchte an kastrierten Meerschweinchen NELSON (1941¹). 3 IE Oestron wurden täglich um die Mamillen aufgetragen in Versuchen von 15, 25 und 35 Tagen Dauer. Ein erkennbares Wachstum der so behandelten Mamillen setzte bereits nach den ersten 8 Tagen ein; nach 15 Tagen Entwicklung der Gänge und Endknospen; nach 25 bzw. 35 Tagen progressives Wachstum von Gängen und Alveolen. Es zeigt

te sich jedoch, daß die stimulierende Wirkung nur auf die unmittelbar behandelten Partien beschränkt blieb.

HÖHN (1957) verwandte zu seinen Versuchen adrenaletomierte, kastrierte Meerschweinchen, denen wiederum lokal über den Mamillen $10\mu\text{g}$ Oestron pro die appliziert wurde. Diese Behandlung, 11 bis 28 Tage durchgeführt, verursachte nur Gangproliferation mit vereinzelt Alveolen.

BENSON, COWIE, COX und GOLDZVEIG (1957) können die Beobachtungen, daß Oestron allein im kastrierten Meerschweinchen volle Alveolenentwicklung induziert, nicht bestätigen. Sie fanden, daß ein optimaler Effekt erst durch die Kombination Oestrogen und Progesteron auftritt (s. S.40).

Eine dreifach stärkere Wirkung als bei mit Oestradiol behandelten Tieren stellten GARRETT und TALMAGE (1952) fest: zu $2\mu\text{g}$ Oestradiol über 20 Tage wurden vom 11. Tag an 100 bis 200 GPU Relaxin hinzugefügt. Zu dieser potenzierten Wirkweise von Relaxin s. S.27.

b) Affen

Versuche über Oestrogenwirkung auf die Mamma von Affen, die für Langzeitversuche besonders geeignet sind, liegen von FOLLEY, GUTKELCH und ZUCKERMAN (1939) vor:

Nicht kastrierte männliche Affen, die 6 bis 484 Tage $0,05\text{ mg}$ bis $5,0\text{ mg}$ Oestron pro die erhielten, zeigten intensive Gangentwicklung. Von 13 Versuchstieren konnte nur ein Tier Alveolarformation aufweisen; nur bei der Hälfte von 4 kastrierten Affen waren nach $3,7\text{ mg}$ bis $36,50\text{ mg}$ (Gesamtdosis über 37 bis 365 Tage) Alveolen ausgebildet. Selbst bei einer exzessiv hohen Dosis Oestron ($287,8\text{ mg}$ gesamt) über 484 Tage konnten keine karzinomatösen Entartungen beobachtet werden.

Letzteres bestätigten auch GESCHICKTER und HARTMAN (1959). 9 nicht kastrierte und 8 kastrierte Rhesusaffen erhielten jeden 2. Tag entweder Oestron $10\,000\text{ IE}$ pro 10 ccm oder Oestradiol $30\,000$ Ratteneinheiten pro 10 ccm , dazu jede Woche 2 Oestronimplantate zu 3 mg und 800 mg Oestradiol in Form von Puder. Nach Einsetzen der Behandlung zeigte sich Läppchenentwicklung bis zur vollständigen Entwicklung des lobulo-alveolären Systems. Bei Behandlung selbst über 7 Jahre und 7 Monate wurde kein Rückgang der Lobuli beobachtet. Zusätzlich zur normalen Entwicklung bildeten sich Inseln eines blassen Epithels und nach Jahren exzessiver Oestrogen-Therapie merkliche

Dilatation der Acini mit eingedickter Sekretion, eine Form von Pseudolaktation, sowie gelegentlich kleine Herde von Acinusdegeneration, begleitet von Fibrose. Die Autoren konnten keinen Nachweis erbringen, daß Oestrogene auch in extrem hohen Dosen über Perioden von 7 Jahren und 7 Monaten eine Cancerisierung des Brustdrüsenepithels bei Rhesusaffen hervorrufen.

Im wesentlichen baut diese Untersuchung auf den Ergebnissen von HARTMAN, GESCHICKTER und SPEERT (1941) auf, die 30 000 IE und 500 000 IE verschiedener Oestrogene und 1 bis 4 Implantate zu 3 mg verabreichten und damit normales Wachstum einschließlich vollständiger Läppchenentwicklung erzielten.

Weiblichen Affen injizierte GARDNER (1941) 200 bis 400 μ g Oestradiolbenzoat 2 x pro Woche 34 Wochen lang. 200 bis 400 μ g Oestradiolbenzoat erbrachten optimale Proliferation der Brustdrüse. Dosen über 400 μ g Oestradiolbenzoat im gleichen Zeitraum führten zu Behinderung des Brustdrüsenwachstums.

CHAMBERLIN, GARDNER und ALLEN (1941) berichten, daß sich durch 3 μ g Oestron (30 bis 126 Tage) lokal appliziert die Mamillen der Affen auf das doppelte vergrößerten. Es bildeten sich verzweigte Gänge mit Endknospen. Die Haut um die behandelten Mamillen war hyperaemisch und zeigte Pseudoareolen.

c) Kühe und Ziegen

Oestrogenzufuhr ohne weitere Zusätze bewirkt bei Kühen eine Störung im Aufbau des Eutergewebes. SYKES und WRENN (1951) gaben 6 mg Diäthylstilboestrol pro Woche und beobachteten nur wenig normal entwickelte Alveolen. Die Gestalt der Läppchen war unregelmäßig; sie waren häufig zusammengedrängt und durch stark erweiterte Gänge verzerrt.

Auch bei Ziegen bewirkt Oestrogenzufuhr allein Störungen in der Entwicklung der Brustdrüsen. COWIE, FOLLEY, MALPRESS und RICHARDSON (1952) und BENSON, COWIE, COX, FLUX und FOLLEY (1955) stimmen in ihren Ergebnissen nach jeweils 0,25 mg Oestrogen (Hexoestrol) über 140 Tage überein. Sie beschreiben cystische Alveolen, papillomatöse Proliferation des Epithels und unreife Läppchen.

Papillomatöses Wachstum des Gangepithels und anormal vergrößerte Alveolen hatten in ähnlichen Versuchen schon MIXNER und TURNER (1943) gefunden (vgl. DABELOW (1957)).

3. Gruppe

Hund

GARDNER (1941) stellte Versuche an 76 bis 81 Tage alten weiblichen Hunden an. Sie erhielten 133 μ g bis 533 μ g Oestradiolbenzoat über 72 bis 109 Wochen. Im Endergebnis fand er kein oder nur geringes Mammawachstum; Ob kleinere Oestrogendosen beim Hund wirksamer sind, konnte GARDNER nicht nachweisen, aber schon 1 mg pro Tag über längere Zeit ließ die Tiere an Agranulocytose und Anaemie sterben.

B. PROGESTERON

Für Untersuchungen über die Wirkung von Progesteron ohne weitere Zusätze wurden folgende Tierspezies herangezogen:

Maus

Ratte

Meerschweinchen

Da eine Progesteronzufuhr ohne weitere hormonale Zusätze erst in höheren Dosen Gang- und Alveolenentwicklung anzuregen imstande ist, werden die folgenden Untersuchungen zweckmäßigerweise in der Reihenfolge angeführt, daß bei den Experimenten mit den geringsten Werten begonnen wird.

Maus

Mit Tagesdosen von 0,125 mg bis 0,25 mg Progesteron konnte GARDNER (1940) an hypophysektomierten Mäusen innerhalb von 15 Tagen nur ein schwaches Wachstum der Brustdrüsen erreichen.

0,25 mg pro die injizierten auch TRENTIN und TURNER (1948) nicht kastrierten Mäusen im Zeitraum von 6 bis 30 Tagen. Es trat lediglich Bildung von Endknospen und Dilatation der Gänge ein. Das gänzliche Ausbleiben von Alveolenentwicklung führen die Autoren auf die unzureichenden Progesterongaben und die Kürze der Versuchsdauer zurück.

DAANE und LYONS (1954) konnten bei kastrierten C₃H-Mäusen nach 1 mg pro die (über 45 Tage) keine Veränderungen an der Brustdrüse feststellen, während MIXNER und TURNER (1942¹) ebenfalls bei kastrierten Mäusen nach Applikation von 6 mg Gesamtdosis Progesteron von beträchtlicher lobulo-

alveolärer Entwicklung berichten, die bei 15 von 26 Versuchstieren (d.i. 57,7%) eintrat. Die hier verwendete Dosis beträgt etwa das Sechsfache von der Progesteronmenge, die nötig ist, um den gleichen Effekt in Kombination mit Oestrogen zu erreichen.

Im Sinne einer Progesteronwirkung vermag das Präparat Pregneninolon, mit dem MIXNER und TURNER (1941¹) arbeiteten, eine Entwicklung des lobulo-alveolären Systems der Mamma zu fördern. - Pregneninolon ist ein oral wirksames Corpus-luteum-Hormonpräparat, das dadurch entsteht, daß ein Wasserstoffatom am C₁₇ des Testosterons durch eine Äthynylgruppe ersetzt wird. - Nachdem die Autoren 12,5 mg bis 20 mg (Gesamtdosis in 10 Tagen) kastrierten Mäusen injiziert hatten, trat bei allen im Versuch befindlichen Tieren lobulo-alveoläre Entwicklung zutage. Niedrigere Totaldosen von 10,0 mg oder 7,5 mg waren nur bei 42% bzw. 25% der Versuchstiere wirksam. Über die Wirkungsintensität des Pregneninolon im Vergleich zu Progesteron und in Verbindung mit Oestron s. S. 34.

Ratte

Nach Progesteronzufuhr von 1 mg pro die an kastrierte Ratten stellten AST-WOOD, GESCHICKTER und RAUSCH (1937) nach 20-tägiger Versuchsdauer keinerlei Veränderungen gegenüber den Kontrolltieren fest.

Bei hypophysektomierten Ratten (im Alter von 60 bis 70 Tagen), die unmittelbar danach 10 Tage lang 1 IE Progesteron pro die erhielten, konnte LYONS (1943) Involution der Brustdrüsen und "nackte" Gänge beobachten.

Daß Progesterondosen unter 5 mg pro die bei kastrierten wie bei nicht kastrierten Ratten weder das Wachstum des Gangsystems noch eine Alveolenentwicklung zu stimulieren vermögen, hat schon SELYE (1940) in seinen Untersuchungen nachgewiesen. Zum gleichen negativen Ergebnis gelangte auch CURTISS (1949) an kastrierten Ratten, die 21 Tage lang 4 mg Progesteron pro die zugeführt bekamen. CURTISS berichtet jedoch von folgender Beobachtung: eine unreife weibliche kastrierte Ratte wurde 21 Tage lang täglich mit 4 mg Progesteron behandelt und isoliert in einem Käfig gehalten. Eine andere Ratte erhielt die gleiche Progesterongabe, wurde jedoch mit anderen Ratten, welche Oestradiol erhalten hatten, zusammengesperret. Die Brustdrüsen dieser Ratte zeigten unvollständige lobulo-alveoläre Entwicklungen, während die Brustdrüsen des isoliert gehaltenen Tieres keine Veränderungen durchmachten. - Ähnlich negativ sind die Ergebnisse von LYONS (1951), der kastrierten Ratten 4 mg Progesteron

pro die über 10 Tage injizierte und den gleichen Versuch auch an hypophsektomierten Ratten durchführte. Beide Gruppen reagierten gleich und wiesen nur ein Gangsystem mit einzelnen verstreuten Alveolarknospen auf. Ebenso SMITH (1955), der an kastrierten Ratten mit Progesterondosen zwischen 2 mg und 5 mg pro die experimentierte.

Erst höhere Dosen vermögen das Bild zu verändern. Mit 10 mg Progesteron pro die erreichte AHRÉN (1959¹) nach Langzeitbehandlung von kastrierten Ratten eine Stimulation von Ductus und Alveolen. Zusätze von Zink-Protein-Insulin (10 mg Progesteron + 40 IE pro ml vitrum Insulin) vermochten offensichtlich keine Entwicklung der Milchdrüsen zu verursachen.

15 mg Progesteron pro die 10 Tage lang, an kastrierte Ratten verabreicht, führte in Versuchen von SELYE (1940) zu merklicher Milchdrüsenentwicklung mit Läppchenbildung, etwa der späten Gravidität entsprechend. Weshalb CURTISS (1949) unter gleichen Voraussetzungen (15 mg pro die; 12 Tage; kastrierte Ratten) keine Wirkung auf die Brustdrüse beobachten konnte, ist nicht zu klären.

10 mg bis 30 mg Progesteron pro die verabreichten SMITHCORS und LEONARD (1943) 10 Tage lang an Ratten, die kastriert und hypophysektomiert waren. Stimulation des Mammawachstums trat ein, wenn so fort mit den Hormoninjektionen begonnen wurde. Die Bedeutung des Behandlungsbeginns geht aus den Studien von LEONARD (1943) hervor.

LIESER (1964) bestätigt durch seine Untersuchungen die vorstehenden Ergebnisse. Geringe Dosen (1 mg Progesteron pro die 14 bzw. 20 Tage) hatten bei kastrierten weiblichen Albinoratten kaum einen fördernden Effekt oder konnten nur die gewöhnlich nach Kastration einsetzende Atrophie der Brustdrüsen aufhalten. Hohe Dosen (10 mg bis 15 mg) erbrachten gutes Läppchenwachstum, enge Alveolen und geringe Sekretion. Progesteron - so schließt der Autor - ist also kein reines "Lobulushormon".

Meerschweinchen

Kastrierte Meerschweinchen erhielten 0,5 mg Progesteron jeweils 3 x wöchentlich über 2 Monate in Versuchen von SMITH und RICHTERICH (1958), ohne daß eine Entwicklung der Brustdrüsen eintrat.

Bei kastrierten Meerschweinchen, denen COWIE (1951) täglich 0,6 mg Progesteron über 68 Tage (Dauer der Trächtigkeit) injizierte, zeigte sich nur

rudimentäre Entwicklung des Gangsystems. Im Parallelversuch war bei Tieren, die 2,4 mg pro die erhielten, das Gangsystem gut entwickelt, und in vielen Fällen waren die großen Gänge mit Sekret gefüllt.

Beträchtliche lobulo-alveoläre Entwicklung erhielten bei kastrierten Meer-schweinchen in 68-tägiger Versuchsdauer auch BENSON, COWIE, COX und GOLDZVEIG (1957), wenn die Progesterondosis genügend hoch war. Als ausreichende Dosis wurde wiederum 2,4 mg pro die ermittelt.

C. OESTROGENE UND PROGESTERON IN KOMBINATION

An den Ergebnissen der bisher beschriebenen Untersuchungen über den Einfluß von Oestrogen bzw. Progesteron allein auf die Milchdrüse läßt sich ablesen, daß eine optimale Entwicklung der Mamma nur in verhältnismäßig wenigen Fällen erreicht werden konnte. Schon früh wurde erkannt, daß die Verbindung der beiden Ovarialhormone Oestrogen und Progesteron in auffallender Weise günstigere Entwicklungen im Bereich der Brustdrüse zu bewirken vermochte. So wurde dem Studium dieser Kombination von fast allen Forschern eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Vor allem ging es darum, die günstigsten Dosen und Verhältnisse der beiden Hormone zueinander zu ermitteln, die jeweils bei verschiedener Tierspezies unter besonderen Bedingungen optimale Ergebnisse zeitigten.

Maus

TRENTIN und TURNER (1948) experimentierten an nicht kastrierten Mäusen mit 1 µg Oestradiolbenzoat und 0,25 mg Progesteron pro die. Diese Kombination 6 bis 15 Tage verabreicht, bewirkte Dilatation der Gänge und Bildung von Endknospen und Alveolen an allen Brustdrüsen.

Beim Vergleich der Wirkung von 0,75 µg Oestron und 1 mg Progesteron auf verschiedene Mäusestämme (Schwing, Swiss, Sutter, Kansas) ermittelten MIXNER und TURNER (1957) beim Stamm Schwing die stärkste Reaktion (47,6%) in Form lobulo-alveolärer Entwicklungen.

Über die Art und Intensität der Wirkung von Pregneninolon in Verbindung mit Oestron berichten MIXNER und TURNER (1941¹). Pregneninolon wirkt allein oder im Verein mit Oestron in gleicher Weise wie Progesteron, indem es das lobulo-alveoläre Wachstum der Brustdrüse anregt. Der Effekt ist jedoch nur

halb so stark wie der dem Progesteron eigentümliche. Oestronzusätze vermögen die Pregneninolon-Wirkung um das 5-Fache zu steigern. In ihrem Versuch mit 133 IE Oestron (gesamt) + 5,0 bis 10,0 mg Pregneninolon (gesamt) über 10 Tage an kastrierten weiblichen Mäusen zeigten alle 12 im Versuch befindlichen Tiere lobulo-alveoläre Entwicklungen.

Eine beträchtliche Wirkungsverminderung der Kombination Oestron und Progesteron stellten MIXNER und TURNER (1941^{II}) durch Einwirkungen hoher Umwelttemperaturen fest. Kastrierte Mäuse, die sie bei einer Umwelttemperatur von 35°C hielten, vermochten nur schwach auf Oestron + Progesteron mit lobulo-alveolärem Wachstum zu reagieren. Nach Dosen von 75 IE Oestron + 1,25 mg Progesteron reagierte von 15 Mäusen nur eine (= 6,7%) mit lobulo-alveolärer Entwicklung. Hypophysenvorderlappen-Extrakt (12,5 mg) zusammen mit Oestron 75 IE in Gesamtdosen vermochte nämlich bei 7 von 8 (= 87,5%) kastrierten weiblichen Mäusen lobulo-alveoläres Wachstum zu bewirken.

MIXNER und TURNER (1942^I) gaben kastrierten weiblichen Mäusen zu konstanten Oestron-Dosen (133 IE) variierende Progesteron-Dosen von 0,025 bis 1,5 mg. Optimales lobulo-alveoläres Wachstum erreichten sie nach 10 Tagen mit der Progesteronzugabe von 1,0 bis 1,5 mg.

Bei 1,5 mg	100 %
bei 1,25 mg	83,3 %
bei 1,0 mg	60,0 %

In einem 2. Versuch hielten sie die Progesteron-Dosis konstant (1 mg) und erreichten mit unterschiedlichen Oestron-Dosen optimales lobulo-alveoläres Wachstum durch Zusätze von 40 bis 133 IE Oestron. Die Spanne, in der sich die Oestron-Dosis zur Erreichung des optimalen Effektes bewegt, ist also sehr breit: unter 40 IE und über 1200 IE Oestron zeigt sich kein lobulo-alveoläres Wachstum. Dabei fördern Oestradiolbenzoat und Diäthylstilboestrol mit Progesteron verbunden in gleicher Weise das lobulo-alveoläre Wachstum wie Oestron.

DAANE und LYONS (1954) applizierten Gesamtdosen von 92,5 µg Oestron + 45 mg Progesteron an kastrierte Mäuse und erreichten ausgedehntes Gangwachstum, reichliche Alveolen und viele kleine und große Läppchen (vgl. S. 20).

Maximale lobulo-alveoläre Entwicklung an der Brustdrüse kastrierter Mäuse erreichten ANDERSON, BROOKRESON und TURNER (1961) durch kombinierte Zufuhr von 1 µg Oestradiolbenzoat + 3 mg Progesteron pro die über 19 Tage:

nach $1\mu\text{g}$ Oestradiolbenzoat + 4 mg Progesteron wieder abnehmende DNA-Werte.

An hypophysektomierten männlichen Mäusen erzielte GARDNER (1940) mit $0,05\mu\text{g}$ bis $1,0\mu\text{g}$ Oestradiolpropionat, kombiniert mit $0,125$ bis $0,25$ mg Progesteron, in Versuchen über 15 Tage intensivere und schnellere Proliferation der Brustdrüsengänge als bei getrennter Applikation beider Hormone.

MIXNER und TURNER (1942^{III}) wiesen nach, daß zusätzliche Thyreoidektomie bei kastrierten Mäusen die Fähigkeit der Mamma, auf Oestron und Progesteron mit lobulo-alveolärem Wachstum zu reagieren, unterbindet. Oestron $7,5\mu\text{g}$ + $750\mu\text{g}$ Progesteron (gesamt) regte bei 11 von 12 Mäusen kein lobulo-alveoläres Wachstum an.

Ratte

Kastrierte Ratte

ASTWOOD und GESCHICKTER (1938) erreichten bei kastrierten Ratten durch $5\mu\text{g}$ Oestron und 1 mg Progesteron pro die über 8 Tage sichtbares lobulo-alveoläres Wachstum.

CURTISS (1949), der $0,1$ mg Oestradiolbenzoat 2 x wöchentlich und 4 mg Progesteron pro die über einen Zeitraum von 21 Tagen verabreichte, stellte eine vollständige lobulo-alveoläre Entwicklung der Brustdrüse fest, jedoch keine Sekretion.

Ein ausgewogenes lobulo-alveoläres Wachstum erzielte LYONS (1951) mit $1,0\mu\text{g}$ Oestron + 4 mg Progesteron pro die über 10 Tage.

Mit $1,0\mu\text{g}$ Oestradiolbenzoat + 5 mg Progesteron über 15 Tage erreichten KIRKHAM und TURNER (1954) ein optimales Wachstum. Es glich dem Zustandsbild von normalen und laktierenden Ratten. Fortdauer der Hormon-Injektionen über 32 Tage erbrachte nur ein schwaches Anwachsen der DNA-Werte, woraus ersichtlich ist, daß es sogar in Gegenwart der Hormone zu einem Stop der Drüsenproliferation kommt.

SMITH und RICHTERICH (1959) bestätigen ausdrücklich die Resultate früherer Untersuchungen, insbesondere SMITH (1955). Maximales lobulo-alveoläres Wachstum wurde wiederum nach $1,0\mu\text{g}$ Oestradiolbenzoat + 3 bis 5 mg Progesteron erreicht.

Gleiche Ergebnisse wurden erzielt in den Versuchen von MOON und TURNER

(1960) mit Dosen von $2,0\mu\text{g}$ Oestradiolbenzoat und 6 mg Progesteron über 19 Tage.

AHRÉN und JACOBSON (1956) injizierten $20\mu\text{g}$ Oestron jeden 2. Tag und 5 mg Progesteron jeden 6. Tag. Im Ergebnis trat schwache Sekretion und intensive Proliferation der Gänge ein.

Das gleiche Resultat erbrachten bei gleicher Dosis und Applikationsart die Untersuchungen von AHRÉN und ETIENNE (1958).

Auch MACDONALD und REECE (1962) wiesen die intensivere Stimulationswirkung der Oestrogen-Progesteron-Kombination gegenüber einer alleinigen Oestrogen-Zufuhr nach: Hoodet-Norway-Ratten wurden am 8. Lebenstag ovariectomiert; vom 11. bis 19. Tag Hormon-Injektionen; am 21. Tag Autopsie. Die rechte abdominale Brustdrüse wurde entfernt und angefärbt. Ergebnisse: $2\mu\text{g}$ Oestradioldipropionat stimulieren das Wachstum der Gänge mehr als $1\mu\text{g}$, aber $4\mu\text{g}$ nicht mehr als $2\mu\text{g}$. $0,5\mu\text{g}$ Oestradioldipropionat jeden 2. Tag + 1 mg Progesteron pro die rief stärkeres Gangwachstum hervor als $2\mu\text{g}$ Oestradioldipropionat allein.

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von SILVER (1953), der mit Dosen von $0,25$ bis $1,0\mu\text{g}$ Oestradioldipropionat an ovariectomierten Hoodet-Norway-Ratten keine Proliferation des Gangsystems erreichte.

MOON, GRIFFITH und TURNER (1959) verabreichten $1,0\mu\text{g}$ Oestradiolbenzoat und $1,0$ bis $10,0$ mg Progesteron pro die über 19 Tage an reife ovariectomierte Ratten. Die Kombination $1,0\mu\text{g}$ Oestradiolbenzoat + 2 mg Progesteron resultierte in einem Brustdrüsenwachstum, vergleichbar mit dem von 18 bis 20 Tage alten trächtigen Ratten. Ein Anstieg der Progesteron-Dosis bis $10,0$ mg pro die hatte wenig größeren Effekt auf das Brustdrüsenwachstum. Die Autoren machen aufmerksam, daß die oftmals schwankenden Ergebnisse durch verschiedene Faktoren bedingt sein können: so einerseits durch das Alter der in den Versuchen verwendeten Tiere, andererseits durch die Intervalle zwischen den Injektionen und der Gesamtdauer der Behandlung; schließlich müssen die Schwierigkeiten in Rechnung gesetzt werden, die auftreten, wenn das Ausmaß des Wachstums visuell abgeschätzt werden soll.

Nach Untersuchungen fand LIESER (1964) das Verhältnis von 5x -Oestron + 1 mg Progesteron pro die (über 20 Tage) als optimal wirksam, um eine dem Laktationsstatus am meisten entsprechende Brustdrüsenentwicklung zu erreichen. 50x -Oestron + 1 mg Progesteron verlangsamten die Entwicklung etwas. Auch vorhandene Ovarien schwächten die Oestronwirkung merklich ab. In seinen

Experimenten benützte er die beiden Sexualhormone in Verhältnissen von 1 : 200 und 1 : 20 und bewegte sich damit im Spielfeld zwischen optimaler und ungünstiger Reaktion.

Hypophysektomierte Ratte

LYONS (1943) behandelte hypophysektomierte Ratten unmittelbar nach dem Eingriff, beginnend mit 10 IE Oestron und 1 bis 2 IE Progesteron. Als Ergebnis beschreibt er ein Gangsystem ohne Endknospen.

SMITHCORS und LEONARD (1943), die mit einer Kombination 50 μ g Oestradioldipropionat + 10 bis 30 mg Progesteron über 10 Tage experimentierten, stellten an hypophysektomierten Ratten eine stimulierende Wirkung der Brustdrüse nur dann fest, wenn mit der Behandlung unmittelbar nach Hypophysektomie begonnen wurde. Danach stellt sich die Wirkung als Summation der Einzelreaktionen dar. Dieser Kombination zusätzlich beigefügte Gaben von Desoxycorticosteronazetat (7,5 bis 10,0 mg) schlugen sich nicht in der Wirkung nieder.

LYONS (1951) gab hypophysektomierten Ratten eine Kombination von nur 1,0 μ g Oestron + 4 mg Progesteron über 10 Tage und erzielte damit kein lobulo-alveoläres Wachstum.

Kastrierte und hypophysektomierte Ratte

Auf die Brustdrüse kastrierter und hypophysektomierter Ratten haben Oestrogen und Progesteron, in Kombination gegeben, keine stimulierende Wirkung. Dies zeigten die Untersuchungen von AHRÉN und JACOBSON (1956), die zu 20 μ g Oestron 5 mg Progesteron gaben.

Zu dem gleichen Ergebnis bei gleicher Dosis und Applikationsart kamen AHRÉN und ETIENNE (1958).

AHRÉN (1959¹) fügte in mehreren Versuchsreihen 1,0 bis 10,0 μ g Oestron zu 4 bis 10 mg Progesteron und stellte fest: alle Dosierungsverhältnisse von Oestron + Progesteron sind in bezug auf die Brustdrüsenentwicklung bei kastrierten und hypophysektomierten Ratten unwirksam.

In den drei letztgenannten Versuchen von AHRÉN wurden jeweils auch Experimente mit Zink-Protamin-Insulin-Zusatz (von 40 IE per ml) durchgeführt. Es zeigte sich Proliferation der Seit- und Endknospen der Gänge und einzelne Alveolen. Eine synergistische Wirkung von Oestron und Progesteron wurde jedoch nicht deutlich.

Ovarektomierte, thyreoidektomierte und parathyreoidektomierte Ratte

Overaktomierte, thyreoidektomierte und parathyreoidektomierte Ratten erhielten in Versuchen von BERSWORDT, WALLRABE und TURNER (1960) $2\mu\text{g}$ Oestradiolbenzoat und 6 mg Progesteron über 19 Tage zugeführt und reagierten mit Wachstum der Brustdrüse. Kontrolltiere, die nur ovarektomiert waren, sprachen bei gleicher Dosis und Applikationsdauer in gleicher Weise an. Ferner verabreichte man, um bei den ovarektomierten, thyreoidektomierten und parathyreoidektomierten Ratten den Schilddrüsenhormonmangel auszugleichen, $3\mu\text{g}$ Thyroxin pro 100 g Körpergewicht, konnte jedoch keinen Anstieg der DNA-Werte erreichen. Daraus ziehen BERSWORDT, WALLRABE und TURNER den Schluß, daß höhere Dosen von Ovarhormonen den thyreoid-parathyreoid-Hormonmangel auszugleichen vermögen.

Meerschweinchen

COWIE (1951) versuchte, die für eine optimale Alveolenentwicklung benötigte Dosis der beiden Ovarialhormone zu ermitteln. Als Versuchstiere dienten ovarektomierte weibliche Meerschweinchen. Kastration zwischen 25. und 30. Lebenstag. 3 Wochen später Beginn der Injektionen. Über 68 Tage erhielten die Tiere eine Oestronmenge von 2,5; 5,0; 10,0; 50,0 und $100\mu\text{g}$ kombiniert mit 60,0; 600,0 und $2400\mu\text{g}$ Progesteron. Im Gegensatz zu den Kontrolltieren, deren Drüsen kein Alveolargewebe und nur ein rudimentär unentwickeltes Gangsystem aufwiesen (ähnlich den Meerschweinchen, die 60,0 oder $600,0\mu\text{g}$ Progesteron allein erhalten hatten) zeigten alle Versuchstiere - einschließlich denen, die $2400\mu\text{g}$ Progesteron allein erhalten hatten - ein wohlentwickeltes Gangsystem. In vielen Fällen waren die großen Gänge mit Sekret gefüllt. Eine optimale Alveolenentwicklung wiesen die Meerschweinchen auf, die Kombinationen von 50 bis $100\mu\text{g}$ Oestron + 600 bis $2400\mu\text{g}$ Progesteron erhalten hatten. Der Verfasser schließt nicht aus, daß die lange Versuchsdauer mit Einfluß auf das positive Ergebnis hatte. Die Versuche COWIEs sind ein weiterer Beweis für die synergistische Wirkweise der beiden Ovarialhormone bei Meerschweinchen.

Unter ähnlichen Bedingungen arbeiteten BENSON, COWIE, COX und GOLD-ZVEIG (1957): Oestron 0,1; 1,0; 10,0; und $100,0\mu\text{g}$ pro die in 0,1 ml Erdnußöl, kombiniert mit Progesteron 10; 100 und $1000\mu\text{g}$ pro die in 0,2 ml Erdnußöl. Maximale Mammaentwicklung ließ sich beobachten bei der täglichen Applikation von 10 bis $50\mu\text{g}$ Oestron und $1000\mu\text{g}$ Progesteron. Die Resultate früherer Untersuchungen (TURNER und GOMEZ (1934) und NELSON

(1937)), daß Oestron allein in gonadektomierten Meerschweinchen eine vollständige Mammaentwicklung verursacht, fanden die Autoren durch ihre Beobachtungen nicht bestätigt. Eine eindeutig bessere Mammaentwicklung wurde erreicht, wenn Oestron und Progesteron gleichzeitig appliziert wurden. Dabei kommt es nach BENSON und Mitarbeitem in erster Linie nicht so sehr auf das Verhältnis der beiden Hormone zueinander an als vielmehr auf die absolute Dosis. Eine Änderung der Dosishöhe nämlich bei Erhaltung der Verhältnisse ergibt ganz verschiedene Wuchsformen. Histologische Anomalitäten traten nur bei dem niedrigsten Oestronwert 0,1 µg in Form von gelegentlichen Cystenbildungen auf.

Den Synergismus von Oestrogen und Progesteron zur Erreichung lobulo-alveolärer Mammaentwicklung beim Meerschweinchen wiesen auch SMITH und RICHTERICH (1958) nach. Durch Dosen von 0,25 µg und 5 mg Progesteron 3 x wöchentlich über 8 Wochen wurde ein lobulo-alveoläres Wachstum erzielt, vergleichbar dem Stadium der späteren Trächtigkeit.

Kaninchen

Die Untersuchungen von SCHARF und LYONS (1941) sowie die von LYONS und McGINTY (1941) und ferner von YAMAMOTO und TURNER (1956) sollten die Hormon-Dosen für den optimalen Wachstumseffekt der Brustdrüse an nicht kastrierten Kaninchen ermitteln.

SCHARF und LYONS (1941) teilten die Tiere in 6 Gruppen und fügten zu 1 IE Progesteron unterschiedliche Oestron-Dosen von 30 bis 960 IE Oestron (5 x wöchentlich während 5 Wochen). In allen Fällen trat regelrechte lobuläre Entwicklung ein. Es wurden keine Cystenbildungen beobachtet, selbst nicht bei der maximalen Oestron-Dosis. Die Tiere, welche die niedrigsten Oestron-Dosen erhielten, zeigten zwar schwächere Entwicklungen als die anderen Tiere, aber gute Läppchenbildung und ein kurzes Gangsystem. Die beste proliferative Entwicklung wurde durch Dosen von 1 IE Progesteron + 240 bzw. 960 IE Oestron erreicht. Nur das Vorhandensein unvollständiger Läppchen in der Peripherie der Brustdrüsen dieser Tiere machte es möglich, sie von Mammae solcher Tiere zu unterscheiden, die in der 2. bis 3. Woche - also zu einem Zeitpunkt, in dem die Proliferation gewöhnlich maximal ist - trächtig sind.

LYONS und McGINTY (1941) wechselten bei konstanter Oestronmenge (120 IE) mit der Progesteron-Dosis (0,25 IE bis 8 IE). Die Kombination 1,0 IE Progesteron und 120 IE Oestron ergab das beste Ergebnis in bezug auf die Mammaentwicklung, obwohl die Proliferation nicht maximal war. Die hohen Dosen 4,0

IE und 8,0 IE Progesteron verursachen anscheinend eine Hemmung der Entwicklung, was sich durch geringgradiges Mammawachstum bemerkbar machte.

YAMAMOTO und TURNER (1956) erreichten ein vollentwickeltes Gangsystem und lobulo-alveoläre Proliferation durch Injektionen von 15 µg Oestradiolbenzoat + 1 mg Progesteron pro die über 30 Tage. Das Bild ähnelte dem Befund bei Kaninchen in den ersten 2/3 der Trächtigkeit. Diese Ergebnisse decken sich also mit denen der beiden obigen Untersuchungen. Zur Ansprechbarkeit auf Oestrogen-Progesteron-Zufuhr des Kaninchens im Vergleich mit anderen Tieren vgl. unten S. 43.

Kühe

SYKES und WRENN (1951) studierten die Hormoneinwirkung auf das Euter von Milchkühen. Sie verabreichten 6 mg Diäthylstilboestrol und 240 mg Progesteron pro Woche 5 Monate lang vom 6. bis zum 11. Lebensmonat. Die Läppchengestalt und die häufig vorkommenden Alveolen waren im wesentlichen normal. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, daß Progesteron für die Brustdrüsenentwicklung bei Milchkühen notwendig ist. Da sich im Eutergewebe auch Stellen mit gestörter Entwicklung fanden, wurde das optimale Progesteron-Oestrogen-Verhältnis in diesem Versuch offenbar nicht erreicht. Die Autoren vermuten, daß die Relation 1 mg Progesteron zu 25 µg Diäthylstilboestrol etwa zu hoch war.

HANCOCK, BRUMBY und TURNER (1954) erzielten eine gute Stimulation des Euterwachstums durch 1 µg Diäthylstilboestrol in Kombination mit 1 mg Progesteron während eines Zeitraums von 5 Monaten.

Zum gleichen Ergebnis führten die Versuche von TURNER, YAMAMOTO und RUPPERT (1956), die mit gleicher Dosis experimentierten.

Ziege

Versuche an ovariectomierten Ziegen führten COWIE, FOLLEY, MALPRESS und RICHARDSON (1952) aus. Das Oestrogen wurde in Form von Hexoestrol verabreicht, und zwar in folgenden Dosierungen: 0,25 mg Hexoestrol; 1 mg Hexoestrol; 0,25 mg Hexoestrol + 40 mg Progesteron; 1 mg Hexoestrol + 40 mg Progesteron und 0,25 mg Hexoestrol + 100 mg Progesteron über 70 bzw. 140 Tage (s. Tabelle 3). Die Art der Hormonzufuhr geschah einmal

als Implantat, zum anderen Mal als Injektion in öliger Lösung. Die Milcherträge waren nach alleiniger Oestrogenzufuhr und nach Kombination Oestrogen-Progesteron gleich hoch. Eingehend studierten die Autoren verschiedene histologische Veränderungen in der Struktur des Eutergewebes. Dabei stellte sich heraus, daß bei niedrig gehaltener Hexoestrol-Dosis (0,25 mg) auch die Zahl der auftretenden Veränderungen geringer war.

Tabelle 3

Cystische Alveolen		Gefaltetes Epithel		Unreife Läppchen	Dosen	Dauer
sub- capillar	intra- lobular	in Alveolen	Gängen			
+	-	-	-/+	-	1 mg Hex.	70 Tg.
+	-	+ (-)	+	-/+	1 mg Hex. + 40 mg Prog.	140 Tg.
++	+	+	++	+	0,25 mg Hex.	140 Tg.
-	-	-	-	-	0,25 mg Hex. + 100 mg Prog.	140 Tg.
-	-	-	-	-	0,25 mg Hex. + 40 mg Prog.	70 bis 100 Tg.

Abkürzungen: Hex. = Hexoestrol
 Prog. = Progesteron
 Tg. = Tage

BENSON, COWIE, COX, FLUX und FOLLEY (1955) erreichten an virginellen kastrierten Ziegen nach Injektionen von 0,5 mg Hexoestrol + 70 mg Progesteron pro die über 150 Tage Euter, frei von histologischen Anomalitäten mit homogenem und kompaktem Alveolargebe.

Normales Mammawachstum in ovariectomierten Ziegen erreichten BENSON, COWIE, COX, FOLLEY und HOSKING (1965) sowohl durch Injektionen von 0,5 mg Hexoestrol und 70 mg Progesteron pro die in öliger Lösung subcutan über 150 Tage als auch durch 3 intramuskuläre Injektionen von 25 mg Hexoestrol in kristalliner Suspension in Intervallen von 50 Tagen + 5 intramuskuläre Injektionen von 2,1 g Progesteron in kristalliner Suspension, in Intervallen von 30 Tagen appliziert. Obwohl beide Hormone in gleicher Zeitdauer und in glei-

cher Gesamtdosis appliziert wurden, erwies sich die Verabreichung in öliger Lösung in bezug auf das Mammawachstum und die Laktation wirksamer als die kristalline Suspension.

COWIE, TINDAL und YOKOYAMA (1966) zeigten an vollständig hypophysektomierten Ziegen, daß weder Hexoestrol (0,5 mg) pro die noch in Kombination mit Progesteron (70 mg) pro die über 78 Tage verabreicht ein Mammawachstum zu stimulieren vermag. In ovariectomierten und hypophysektomierten Ziegen kann jedoch durch eine Kombination von Hexoestrol (0,5 mg) + Progesteron (70 mg) + Prolaktin (400 IE) + Wachstumshormon (12,5 mg) + ACTH (40 IE) pro die über 3 Wochen ein beträchtliches lobulo-alveoläres Wachstum gefördert werden.

Überblickt man die Ergebnisse zur Frage der kombinierten Oestrogen-Progesteron-Wirkung auf die Mamma, so lassen sich für die verschiedenen Tierpezies folgende optimale Kombinationsverhältnisse zusammenstellen:

Tier	Oestrogen :	Progesteron	Autor
Ratte	1	: 1000-5000	KIRKHAM, TURNER (1954)
	1	: 3000-5000	SMITH (1955)
	1	: 4000-5000	MACDONALD, REECE (1962)
Maus	1	: 75- 250	MIXNER, TURNER (1943)
Kaninchen	1	: 10- 40	LYONS, McGINTY (1941)
	1	: 67	SCHARF, LYONS (1941) YAMAMOTO, TURNER (1956)
Meerschweinchen	1	: 20- 100	BENSON, COWIE, COX, GOLDZYEG (1957)
Ziege	1	: 140	BENSON, COWIE, COX, FLUX und FOLLEY (1955)

VI. DIE WIRKUNG VON NEBENNIERENRINDENHORMONEN AUF DIE MAMMA VERSCHIEDENER TIERSPEZIES

Um den Einfluß von Nebennierenrindenhormonen auf die Struktur der Brustdrüse zu erforschen, wurde die Wirkung von Cortisol, Cortison, Desoxycorticosteronazetat (DOCA) und Prednisolonazetat geprüft.

SELYE (1954^I) erzielte an ovariectomierten Ratten, die neben 5 µg Oestradiol pro die 500 µg Cortisol über 8 Tage zugeführt bekamen, eine maximale Mammentwicklung und intensive Laktation. Die Alveolen der Brustdrüsen waren maximal geweitet.

Die alleinige Cortisolzufuhr 0,5 mg (Hydrocortisonazetat) pro die über 14 Tage bewirkt bei nicht kastrierten Ratten, wie SELYE (1954^{II}) feststellte, hauptsächlich Gangproliferation. Auch nach Entfernung von Gonaden und Nebennieren vermochte Cortisol die Brustwarzen der Ratten nur schwach zu stimulieren. Die Wirkung wurde jedoch bedeutend intensiviert durch Verabreichung von 5 µg Oestradiol. Das Mammaparenchym war gut entwickelt und größtenteils mit Milch gefüllt.

Nach MUNDFOORD (1957) stimuliert Cortisolazetat allein verabreicht in kleinen Dosen (12,5 µg) pro die über 21 Tage oder in Kombination mit 0,003 bis 0,006 µg Oestron gegeben das Wachstum der Brustdrüse bei ovariectomierten Mäusen, während große Dosen (50 µg) pro die über 21 Tage ohne Einfluß blieben.

JOHNSON und MEITES (1955) behandelten zwei Gruppen nicht kastrierter Ratten mit 2 mg Cortisol bzw. mit 2 mg Cortison pro die über 10 Tage. In beiden Fällen bildeten sich zahlreiche Gangverzweigungen und intensive lobulo-alveoläre Entwicklungen. Während jedoch die mit Cortison behandelten Tiere starke Sekretion hatten, trat dieselbe bei cortisolbehandelten Tieren nur mäßig auf.

FLUUX (1954^{II}) wies nach, daß Nebennierenrindenhormone in mäßigen Dosen die durch Oestron induzierte Brustdrüsenentwicklung von ovariectomierten Mäusen hemmen. Bei ovariectomierten Mäusen, deren Brustdrüsen durch eine Oestron-Vorbehandlung (0,01 bis 0,02 mg pro die) bereits gewachsen waren, trat nach Zufuhr von 50 bzw. 100 µg Cortisonazetat deutliche Wachstumshemmung ein. Ebenso reagierten nicht kastrierte und ovariectomierte Mäuse nach 100 µg Cortisonazetat pro die (ohne Oestron-Vorbehandlung). DOCA hingegen, das synergistisch mit Oestron wirkt (1 x 46 mg DOCA als Tablette = $0,71 \pm 0,19$ mg pro die mit 0,01 mg Oestron pro die), erbrachte eine Zunahme der Seitenzweige im Gangsystem, aber kein Wachstum von Alveolen.

JOHNSON und MEITES (1956) fanden durch ihre Versuche an nicht kastrierten Ratten die Ansicht gestützt, daß Cortison einen fördernden Einfluß auf die Laktation hat. Ihre späteren Untersuchungen (JOHNSON und MEITES (1957)) schienen dies zu bestätigen: Bei laktierenden Ratten, die mit 0,5 mg Cortison behandelt wurden, ergab sich nach Entfernung der Jungen eine Verhinderung der Involution der Brustdrüse.

Die Reaktion von nicht kastrierten und von hypophysektomierten Ratten auf Cortisonzufuhr allein und in Kombination mit anderen Hormonen studierten AHREN und JACOBSON (1957): Nicht kastrierte Ratten + 1,0 mg Cortison pro die ergab Sekretion, jedoch kein Wachstum.

Nicht kastrierte Ratten + 1,0 mg Cortison + 20 µg Oestron jeden 2. Tag + 5 mg Progesteron jeden 6. Tag resultierte im Mammawachstum und reichlicher Sekretion. Zu demselben Ergebnis führte folgende Kombination: 1,0 mg Cortison + 20 µg Oestron jeden 2. Tag + 5 mg Progesteron jeden 6. Tag + 24 IE Insulin.

Hypophysektomierte Ratten + 1,0 mg Cortison ergab kein Mammawachstum. Hypophysektomierte Ratten + 1,0 mg Cortison + 20 µg Oestron + 5 mg Progesteron erbrachte Proliferation des Gangepithels. Die Wirkung von 1,0 mg Cortison + 20 µg Oestron + 5 mg Progesteron + 24 IE Insulin zeigte sich in auffallender Reduzierung des Wachstums.

Im letzten Fall wurde also das Wachstum der normalen Strukturen erheblich reduziert. Die Proliferation der Epithelauskleidung an den inneren Wänden der Gänge blieb dagegen bestehen.

Die Zufuhr von Desoxycortisonazetat (DOCA) an hypophysektomierten Mäusen und Ratten vermag kein oder nur ein geringgradiges Wachstum der Mamma hervorzurufen (GARDNER (1940), LEONARD und REECE (1942), SMITH-CORS und LEONARD (1943)).

GARDNER (1940) fand bei hypophysektomierten Mäusen nach 0,25 mg DOCA pro die über 15 Tage nur ein schwaches Wachstum angeregt, das er jedoch durch Hinzufügen von Oestradioldipropionat intensivieren konnte.

LEONARD und REECE (1942) konnten bei hypophysektomierten Ratten nach 6 mg DOCA in 12 Tagen allein oder in Kombination der gleichen Menge mit 120 µg Oestradioldipropionat einen stimulierenden Effekt auf das Wachstum der Brustdrüse feststellen. Die Drüsen zeigten reduziertes Gangsystem ohne Lobuli, wie es für hypophysektomierte Ratten charakteristisch ist.

Mögliche Veränderungen an der Brustdrüse von ovariectomierten unreifen Rat-

ten zu erforschen, war das Ziel der Untersuchungen von SMITH und BRAVERMAN (1953). Kleinere Dosen DOCA 2 bis 5 mg über 12 Tage erbrachten dilatierte Gänge, jedoch keine Alveolen, während große Dosen (10 mg pro die) keine Wirkung auf das Gangsystem zeitigten. Auch in Verbindung mit Progesteron blieb ein lobulo-alveoläres Wachstum aus (4 mg Progesteron + 2 mg oder 4 mg DOCA). 5 mg DOCA mit 0,1 μ g Oestradiol führte zu geringerer Lobulation. Bei Verdoppelung der DOCA-Dosis und gleichbleibender Oestradiol-Dosis verstärkte sich die Läppchenbildung geringfügig.

LYONS, LI und JOHNSON (1958) experimentierten mit Ratten, die hypophysektomiert - oophorektomiert und adrenaletomiert waren und denen verschiedene Hormonkombinationen zugeführt wurden. Eine Verbindung von 0,5 mg DOCA + 1 μ g Oestron + 2 mg STH regte das Gangwachstum im gesamten Bereich der Brustdrüse an. Die Brustdrüsen glichen ungefähr solchen von 40 bis 50 Tage alten weiblichen Ratten. 0,2 mg Prednisolonazetat pro die allein über 14 Tage injiziert hatte keine mammogene Wirkung, während bei Prednisolonazetat-Dosis von 0,05 mg + 2,0 mg STH pro die über 14 Tage geringgradige Gangproliferation hervorgerufen wurde. Die Autoren konnten diese Gangproliferation noch erheblich steigern, indem sie der vorgenannten Kombination noch 1 μ g Oestron zusetzten. Von einem differenzierten lobulo-alveolären Wachstum berichten LYONS und Mitarbeiter (1958) nach Versuchen mit einer Hormonkombination, bestehend aus Prednisolonazetat, STH, Oestron, Progesteron, DOCA und Prolaktin.

VII. DIE WIRKUNG VON HORMONEN DER HYPOPHYSE AUF DIE MAMMA VERSCHIEDENER TIERSPEZIES

Adrenocorticotropin (ACTH)

Die Untersuchungen NELSONs (1941^{II}) hatten die wachstumsstimulierenden Wirkungen von ACTH auf die Brustdrüse von Ratten zum Gegenstand. NELSON berichtet von einer Steigerung der Mammaentwicklung bei Ratten mit intakten Nebennieren, die mit ACTH behandelt wurden. Keine Wirkung hatte die ACTH-Zufuhr bei adrenalektomierten Ratten. Die Ergebnisse NELSONs wurden jedoch von FLUX (1954^{II}) in Zweifel gezogen. Die von NELSON beobachtete Wachstumssteigerung wird von ihm dadurch erklärt, daß NELSON möglicherweise mit verunreinigtem Material gearbeitet habe, d.h., daß in dem gewonnenen (rohen) ACTH-Extrakt noch andere Wirkstoffe enthalten waren. FLUX konnte an ovariectomierten Mäusen nach einer ACTH-Zufuhr von 0,5 bis 2,0 IE keine Veränderungen feststellen. Bei solchen Tieren, die mit 0,01 µg Oestron pro die vorbehandelt waren und daraufhin bereits Seitenverzweigung gebildet hatten, trat durch 0,5 IE ACTH eine Wachstums- hemmung an dem Zweigsystem ein.

Die Versuche von FLUX und MUNFORD (1957) mit nicht kastrierten Mäusen und einer ACTH-Zufuhr von 0,05 bis 0,1 ml ACTH-Suspension pro die über 21 Tage führten ebenfalls zu keinerlei Veränderungen im Bereich der Brust- drüse.

SELYE (1954^I) weist nach, daß in ovariectomierten Ratten, die mit kleinen Oestradiol-Dosen behandelt waren, ACTH (25 IE in 0,1 ml Öl 2 x täglich für 8 Tage) intensive Brustdrüsenentwicklung und Sekretion hervorruft. Die großen ACTH-Dosen verursachten wahrscheinlich diesen deutlichen Anstieg der Entwicklung des Mammaparenchyms über den der Kontrolltiere hinaus. Außerdem zeigte sich extreme Nebennierenhypertrophie und Thymusinvolution.

JOHNSON und MEITES (1955) verabreichten nicht kastrierten Ratten 2 mg ACTH pro die über 10 Tage und beobachteten mäßige Verzweigung der Gänge, begrenztes lobulo-alveoläres Wachstum und Sekretionsbereitschaft. Damit wurden die Versuche von SELYE (1954^I) fortgeführt und in ihren Ergebnissen bestätigt.

Somatotropin (STH)

In bezug auf die Strukturentwicklung der Brustdrüse haben schon LYONS, LI und JOHNSON (1957) nachgewiesen, daß eine vollständige lobulo-alveoläre Entwicklung der Brustdrüsen bei hypophysektomierten und ovariectomierten Ratten nur dann zu erreichen ist, wenn Ovarhormone (Oestrogen und Progesteron) und die Hypophysenvorderlappenhormone Prolaktin und Somatotropin gleichzeitig zur Wirkung kommen können.

Zu demselben Ergebnis gelangten LYONS, LI und JOHNSON (1958) auch bei dreifach operierten (hypophysektomiert, adrenalectomiert und ovariectomiert) Ratten. STH allein gegeben hatte nur einen geringen Einfluß auf die Gangproliferation.

TALWALKER und MEITES (1961) behandelten 3-4 Monate alte virginelle Ratten mit Rinder-STH und Rinder-Prolaktin. Ein Teil der Tiere war adrenalectomiert und ovariectomiert und erhielt 10 Tage lang dreimal täglich die Hormon-Injektionen. Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Nach 2 mg STH	extensives Gangwachstum, zahlreiche Verzweigungen mit Endknospen, aber kein lobulo-alveoläres Wachstum
Nach 30 IE Prolaktin	Gangwachstum, viele Seitenzweige mit Endknospen, begrenztes lobulo-alveoläres Wachstum
Nach 1,33 mg STH + 20 IE Prolaktin	extensives Gangwachstum, dichte lobulo-alveoläre Entwicklung, vergleichbar mit der bei Ratten in der Mitte der Trächtigkeit auftretenden Entwicklung

Ein zweiter Teil der Versuchstiere war adrenalectomiert, ovariectomiert und hypophysektomiert und erhielt 1,33 mg STH + 20 IE Prolaktin. Extensives Gangwachstum mit Verzweigungen und mäßiges lobulo-alveoläres Wachstum waren als Ergebnis festzustellen.

MEITES (1965) stellt ähnliche Ergebnisse zusammen. 1 mg STH bewirkte an adrenalectomierten und kastrierten Ratten in erster Linie die Aufrechterhaltung des Brustdrüsengangsystems (dasselbe Ergebnis auch durch 15 IE Prolaktin). Die Kombination von 1 mg STH + 15 IE Prolaktin förderte wie bei TALWALKER und MEITES (1961) die lobulo-alveoläre Entwicklung der Brustdrüse.

Hypophysenvorderlappen-Extrakt (HVL-Extrakt)

MIXNER und TURNER (1942^I) führten Versuche an ovariectomierten Mäusen durch, denen sie HVL-Extrakt, der von trächtigem Rindvieh gewonnen war, zuführten. Einmal bekamen die Versuchstiere 50 mg dieses Extraktes ohne weitere Zusätze, zum anderen Mal 35 mg HVL-Extrakt in Kombination mit 75 IE Oestron. Der Versuch zeigt, daß ein Oestronzusatz die Fähigkeit des Hypophysenextraktes, lobulo-alveoläres Wachstum hervorzubringen, wesentlich erhöht: von 13 zugleich mit Oestron behandelten Mäusen reagierten 7 mit lobulo-alveolärem Wachstum (= 53,8%). Auch große Mengen Oestron verhindern nicht die Wirksamkeit von Hypophysenmaterial.

Die gleichen Autoren (MIXNER und TURNER (1941^{II})) erprobten die Wirksamkeit der Kombination aus 12,5 mg HVL-Extrakt und 75 IE Oestron auch unter dem Einfluß hoher Umwelttemperaturen (35°C). Während die Wirksamkeit von Progesteron und Oestron durch die hohe Temperatur herabgesetzt wurde, konnte keine Wirkungsminderung des HVL-Extraktes festgestellt werden; von 8 Tieren reagierten 7 (= 87,5%) mit lobulo-alveolärem Wachstum.

LEWIS, GOMEZ und TURNER (1942) arbeiteten mit verschiedenen HVL-Extrakten ("Extrakt 45") aus Hypophysenvorderlappengewebe trächtiger Rinder; ungefähr 0,23 mg entsprechen 1 MU (= Machereinheit) von Mammogen I.

"Extrakt 61": aus Hypophysenvorderlappengewebe nicht trächtiger Rinder (1,0 mg entsprechen 1 MU von Mammogen I). "Extrakt 60": aus Hypophysenvorderlappengewebe trächtiger Rinder (0,1 mg entsprechen 1 MU von Mammogen I).

Kastrierte Ratten erhielten in Öl gelöstes Mammogen I-"Extrakt 45" in Dosen von 0,02 bis 1,6 MU in 6 Tagen. Keines der Versuchstiere zeigte Gangwachstum. Behandlungsausdehnung auf 30 Tage brachte schon bei der niedrigen Dosis von 0,04 MU ein positives Ergebnis; bei 3,2 MU zeigten die Drüsen beträchtliche Gangentwicklung.

"Extrakt 61" wurde an kastrierten Ratten über 6 Tage in Gesamtdosen von 12, 24 und 48 MU Mammogen I verabreicht. Nur ein Drittel jeder Gruppe zeigte bei der Autopsie Endknospen.

"Extrakt 60" vermochte nach 20-tägigen Injektionen (jeweils 300 MU in 6 Tagen) bei allen Tieren extensive Gangentwicklung mit Endknospen zu bewirken. Diese Versuche zeigen, daß Lipidextrakte von Hypophysenvorderlappen zur Anregung von Gangwachstum in kastrierten Ratten eine Behandlungsdauer von mindestens 16 bis 30 Tagen erfordern.

GOMEZ verwandte hypophysektomierte Ratten, die er mit 4 bis 10 MU täglich über 7 bis 10 Tage lang behandelte und erzielte bei allen Tieren gut entwickeltes Mammagangsystem mit Endknospen. Lipid-Hypophysenvorderlappen-Extrakte vermögen also in kastrierten wie in hypophysektomierten Ratten ein Wachstum des Gangsystems anzuregen.

SYKES und WRENN (1951) experimentierten an Kühen mit HVL-Extrakt (90 mg pro Woche), welches sie zusammen mit Diäthylstilboestrol (6 mg pro Woche) und Progesteron (240 mg pro Woche) vom 6. bis zum 11. Lebensmonat verabreichten. Die Autoren beschreiben normal gestaltete Läppchen und zahlreich vorkommende Alveolen.

Die Wirkung von HVL-Extrakt auf ovariectomierte Mäuse bearbeiteten DAMM und TURNER (1961). Rohes Rinder-Hypophysenextrakt (4 mg) zusammen mit 1 µg Oestradiolbenzoat rief zwar beträchtliches Brustdrüsenwachstum hervor, erreichte aber nicht die Größe, wie sie bei trächtigen Tieren anzutreffen ist. Ferner stellten sie Versuche mit dem Wirkstoff "IR" an, dessen Gewinnung die Autoren eingehend beschreiben. IR (initial residue) ist der Anfangsrückstand, den man dadurch bekommt, daß man bekannte Hormone aus dem Hypophysenvorderlappen extrahiert. 4 mg IR ergaben große DNA-Werte ($8,80 \pm 0,75$). Ferner extrahierten die Autoren aus IR den Wirkstoff Mammogen "C", der weiß, kristallin, salzfrei und wasserlöslich ist. 0,02 mg Mammogen "C" bewirkten ebenfalls große DNA-Werte ($8,76 \pm 0,34$).

Hypophysenvorderlappentransplantate

BARDIN, LIEBELT und LIEBELT (1962) transplantierten ganze isologe Hypophysen von 60 Tage alten weiblichen Mäusen subcutan in die rechte Regio inguinalis in unmittelbarer Nachbarschaft der Brustdrüse von Mäusen gleichen Alters und Stammes. Die Träger der Transplantate waren zum Teil kastriert und zum Teil nicht kastriert. Autopsie erfolgte nach 120 Tagen. Bei den nicht kastrierten Implantatträgern zeigte sich in unmittelbarer Nähe der Transplantate sinnfälliges lobulo-alveoläres Wachstum. Die ovariectomierten Tiere zeigten um die Transplantate nur minimale Endknospenentwicklung. Zu maximaler Brustdrüsenentwicklung ist also das Vorhandensein der Ovarien gefordert. Die Autoren folgern, daß der lokale Wachstumseffekt der Hypophysentransplantate ein direkt mammatroper ist.

Ähnlich sind die Versuche von BARDIN und LIEBELT (1964). Die Isohypophysentransplantate wurden diesmal aber in die vordere Augenkammer eingesetzt.

Nicht kastrierte Mäuse, welche die Transplantate erhalten hatten, zeigten nach 60 Versuchstagen intensive lobulo-alveoläre Entwicklung. Hypophys-ektomierte Mäuse mit Transplantaten jedoch wiesen nur Gang- und Endknospenentwicklung ohne lobulo-alveoläres Wachstum auf.

Die Wirksamkeit von Hypophysenvorderlappentransplantaten bei gleichzeitiger Ovartransplantation war das Ziel der Untersuchungen von BROWNING, WHITE und GIBBS (1964): Kastrierte weibliche Strong A-Mäuse im Alter von 2 1/2 bis 4 1/2 Monaten erhielten bilateral intraoculär Ovar-Isotransplantate und zum Teil gleichzeitig sc. Isotransplantate von 2 HVL an der Spitze der 4. rechten Brustdrüse eingesetzt. Bei der Autopsie nach 5 Monaten wurden die Brustdrüsen im ganzen fixiert und zeigten folgendes Bild:

- a) Mäuse, die nur Ovar-Isotransplantate erhalten hatten, wiesen ein gut entwickeltes Gangsystem, jedoch keine Alveolenproliferation auf; die Transplantate wirkten also im Sinne einer Oestrogenstimulation.
- b) Bei Mäusen, die nur HVL-Transplantate trugen, war ähnlich gute Gangentwicklung anzutreffen; dazu kamen zahlreiche Alveolen, wie sie gewöhnlich nach kombinierter Oestrogen-Progesteron-Stimulation vorgefunden werden.
- c) Mäuse mit beiderlei Transplantaten zeigten überdies lobulo-alveoläre Proliferation; Alveolen und Gangerweiterung deuteten auf Sekretion. Die Autoren sehen darin einen Beweis für die zusätzliche Wirkung von Luteotropin.

Dasselbe Forscherteam führte die Versuche im folgenden Jahr weiter (BROWNING, WHITE und GIBBS (1965)). Ovariectomierte Mäuse, die bilateral intraoculär Ovar-Isotransplantate trugen, zeigten nur schwache Alveolarproliferation, - solche, die zusätzlich HVL-Transplantate erhalten hatten, wiesen Alveolarproliferation und häufig Sekretion auf. Bei nichtkastrierten Mäusen sowohl mit als auch ohne Hypophysentransplantate war jedesmal nur schwache Proliferation von Alveolen festzustellen. Hyperplastische Knoten traten bei Tieren mit HVL-Transplantaten zahlreicher auf als bei solchen, die keine erhalten hatten, und wiederum waren umschriebene Hyperplasien bei den Mäusen mit rücktransplantierten Ovargeweben viel zahlreicher als bei den Tieren mit Ovarien in situ.

Der lokalen Stimulation durch HVL-Transplantate galt die Arbeit von BROWNING und WHITE (1965). Ovariectomierte Mäuse erhielten Ovar-Isotransplantate s.c. an die Spitze der 4. rechten Brustdrüse einer Seite. Einige Tiere be-

kamen zusätzlich ein HVL-Transplantat entweder an dieselbe Drüse oder an der entsprechenden Drüse der anderen Seite eingesetzt, so daß 3 Versuchsgruppen entstanden. Nach 3 Monaten zeigten die behandelten Drüsen eine Zone mit Alveolarproliferation um das Ovargewebe. Tiere mit HVL-Transplantat auf der gegenüberliegenden Seite hatten mäßige Sekretion auch im Gebiet des HVL-Transplantates. Merkwürdiger war die Stimulation, wenn Ovar- und Hypophysentransplantat sich auf derselben Seite befanden.

Transplantierte Hypophysentumoren

Versuche mit Hypophysentumoren gehen von der Vermutung aus, daß diese Tumoren reichlich Prolaktin, STH und ACTH absondern und auf die Entwicklung der Brustdrüse wirksam werden lassen.

CLIFTON und FURTH (1960) setzten in den linken Schenkel von Ratten 4 Tage nach Adrenogonadektomie mammatrope Hypophysentumoren ein und begannen unmittelbar danach mit folgenden Injektionen: 1 x wöchentlich 2,5 mg bzw. 12,5 mg Desoxycorticosterontrimethylacetat (= DOC-TMA); bei 2 weiteren Gruppen 3 x wöchentlich s.c. 1,0 mg bzw. 5,0 mg Cortisol. Kontrolltiere erhielten diese Injektionen nicht. Nach 40 Tagen Autopsie. Es zeigte sich, daß die Behandlung von adreno-gonadektomierten und mammatropen Hypophysentumoren tragenden Ratten mit DOC-TMA oder Cortisol nur ganz geringen Einfluß auf den Grad der Gang- und Alveolenentwicklung hat; lediglich das Gewicht der Brustdrüsen stieg leicht an. Die Mammae von adreno-gonadektomierten Ratten, die keine Tumortransplantate oder Steroid-Ersatz erhielten, blieben rudimentär.

Die Brustdrüsen der Tumortransplantatträger dagegen, die außerdem keine anderen Hormone erhielten, wiesen extensives Gang- und alveoläres Wachstum auf. Dieser Effekt, so schließen die Autoren, wird allein von den mammatropen Hypophysentumoren verursacht. Cortisol (nicht aber DOC-TMA) wirkt bei adrenogonadektomierten Ratten, die Hypophysentumoren tragen, in den gegebenen Dosen auf Milchsekretion hin. Bei hohen Cortisol-Dosen (5 mg 3 x wöchentlich) steigt die Sekretion markant an.

Die gleiche stimulierende Wirkung mammatroper Hypophysentumoren konnten auch TALWALKER und MEITES (1961) beobachten. Den wachstumsanregenden Einfluß dieser Hypophysentumoren, die reichliche Mengen STH und ACTH absondern, testeten nochmals TALWALKER und MEITES (1964): 3 Monate alte virginelle normale Ratten, die Hypophysentumoren eingesetzt bekamen, zeigten nach 8 Wochen bei Autopsie gutes lobulo-alveoläres Wachstum und starke

Sekretion. Bei adreno- und ovariectomierten Ratten mit Hypophysentumoren war ebenfalls nach 8 Wochen intensives Gangwachstum mit Verzweigungen, mäßige bis intensive lobulo-alveoläre Entwicklung, aber schwächere Sekretion festzustellen. Die Autoren schließen daraus, daß es möglich ist, mit Prolaktin- und STH-Absonderungen aus implantierten Hypophysentumoren ein volles lobulo-alveoläres Wachstum der Mamma zu erreichen.

VIII. DIE WIRKUNG VON THYROXIN AUF DIE BRUSTDRÜSE DER RATTE

Daß der Wirksamkeit von Somatotropin (STH) und Prolaktin die Hauptbedeutung für die Erreichung einer vollständigen lobulo-alveolären Entwicklung bei der Ratte zukommt, ist wiederholt nachgewiesen worden (CLIFTON und FURTH (1960), TALWALKER und MEITES (1961)) (s. S. 52 f.).

Daß ferner die Hormone der Schilddrüse nicht unmittelbar von wesentlicher Bedeutung für die Entwicklung der Mamma bei hypophysektomierten, kastrierten und adrenalectomierten Ratten sind, zeigten CHEN, JOHNSON, LYONS, LI und COLE (1955), auch LYONS, LI und JOHNSON (1958). Dennoch läßt sich der Einfluß der Schilddrüsenhormone auf die Mammaentwicklung nicht leugnen.

LEONARD und REECE (1941) wiesen nach, daß Thyreoidektomie bei Ratten die Entwicklung der Brustdrüse steigert. Die Gänge werden dicker, und die Zahl der Seit- und Endknospen nimmt zu. Damit stimmt auch MEITES (1959¹) überein.

Im Gegensatz dazu stellten MOON und TURNER (1960) durch genaue quantitative Messungen der DNA-Werte fest, daß bei kastrierten Ratten mit leichtem Hyperthyreoidismus, deren Mammaentwicklung durch Verabreichung von Ovarialhormonen gefördert wurde, diese intensiver war als bei Kontrolltieren mit normaler Schilddrüsenfunktion.

Eine ähnliche wachstumsfördernde Wirkung durch leichten Hyperthyreoidismus - erzeugt durch Zufuhr von Thyroxin - beschreiben GRIFFITH und TURNER (1961) an trächtigen Ratten. Tiere im 20. Tage der Trächtigkeit, denen 2.5 bis 3,5 µg Thyroxin pro 100 g Körpergewicht vom 3. bis 19. Tage zugeführt worden war, wiesen eine um 22% stärkere Mammaentwicklung auf als solche ohne Thyroxinbehandlung.

Nach JACOBSON (1960) steigert Thyroxin in hypophysektomierten und kastrierten Ratten die Gangentwicklung, wenn gleichzeitig beide Ovarhormone verabreicht wurden. Nach alleiniger Thyroxinbehandlung jedoch bleibt eine Vergrößerung der Brustdrüse aus.

Auf die Unwirksamkeit kleiner Dosen Thyroxin weisen GOMEZ und TURNER (1937) hin: hypophysektomierte Ratten, die 0,05 mg oder 0,1 mg Thyroxin 20 bis 25 Tage lang erhalten hatten, unterschieden sich nicht von hypophys-ektomierten Kontrollen.

MIXNER und TURNER (1942^{III}) fanden bei der kastrierten Maus, daß Thyroxin in optimalen Dosen eine um 25% stärkere Entwicklung des Drüsenbaumes zu verursachen vermag, als dies nur durch Oestron-Progesteron-Kombination allein möglich ist.

MOON (1962) versuchte die Wirksamkeit verschieden abgestufter Thyroxin-Dosen bei gleichbleibenden Oestradiol- und Progesterongaben auf das Mammawachstum bei hypothyreoid-ovarektomierten Ratten zu ermitteln: 4 Tage nach Kastration wird Hypothyreoidismus herbeigeführt durch Verabreichung einer 0,025% Tapazole-(1-methyl-2-mercaptoimidazol)-Lösung anstelle von Trinkwasser. Nach 10-tägiger Tapazole-Behandlung begannen die Hormon-Injektionen und wurden über 19 Tage durchgeführt. Zu jeweils 2µg Oestradiolbenzoat und 6 mg Progesteron traten Thyroxin-Dosen von 0,5µg bis 2,0µg pro 100 g Körpergewicht.

0,5µg Thyroxin ergaben keinen Unterschied zu den Kontrollen, die nur mit Ovarialhormonen behandelt waren. Bei 1,0µg Thyroxin trat signifikante Erhöhung der DNA-Werte ein. Nach 1,5µg und 2,0µg Thyroxin ergaben sich ähnliche Werte wie nach 1,0µg. Die Höhe der Thyroxin-Dosis hatte also nur wenig Einfluß. Die DNA-Werte aber lagen wesentlich höher als bei den Kontrollen ohne Thyroxin.

Histologisch ließen sich kaum Unterschiede zwischen den Kontrolltieren und den mit 0,5µg Thyroxin behandelten Tieren ausmachen; gut entwickelte Läppchen, gelegentliche Acini, keine Sekretion. Die mit 1,5µg bis 2,0µg behandelten Tiere zeigten das Bild der Übergangsphase von Trächtigkeit zur Laktation: Vakuolisierung der Acinuszellen, viele kleine Alveolen; in Ductus und Alveolen feststellbares Sekret. Tiere mit 1,0µg Thyroxin hielten die Mitte zwischen Kontrolltieren und Tieren mit den höchsten Dosen.

Damit ist erwiesen, daß ein leichter Hyperthyreoidismus eine durch Ovarialhormone induzierte Mammaentwicklung stimuliert.

IX. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

1) Die Testosteronwirkung auf die Mamma im Experiment

Kleine und mittlere Dosen (2,5 mg TP jeden 2.Tag) können bei normalen Ratten Proliferation der Acini anregen. Hohe Dosen und lange Behandlungsdauer (75 mg TP in 60 Tagen) führen zu Sekretbildung.

Von Bedeutung sind Behandlungsbeginn, Zyklus und Reifezustand des Versuchstieres. Injektionsbeginn im Dioestrus verursachte Wucherung der Gänge und geringe Sekretion, Behandlungsbeginn während des Oestrus führte zu Proliferation der Gänge und Acini. TP-Implantate beim praepubertalen Tier blieben ohne Wirkung, beim pubertalen Tier nur geringgradig und in wenigen Fällen stimulierend, während sie im postpubertalen Stadium markantes Wachstum anregen konnten.

Bei kastrierten Ratten vermögen geringe Dosen bis 0,2 mg TP pro die nur Hyperplasie und Ektasie der Milchgänge mit Sekretionsbereitschaft, jedoch nur vereinzelt Alveolen hervorzubringen. Dosen zwischen 0,3 bis 0,75 mg TP fördern zusätzlich ausgeprägte Alveolenentwicklung im Zentrum der Brustdrüsen, weniger an der Peripherie.

Adrenalektomie vermindert diese Stimulationswirkung des Testosteron. Cortisongaben können die frühere Ansprechbarkeit der Mamma wiederherstellen, Oestrogenzusätze allein dagegen nicht. Wahrscheinlich ist die Ansprechbarkeit auf Testosteron von der gleichzeitigen Anwesenheit von Nebennierenrindensteroiden und Oestrogenen abhängig.

Auch Hypophysektomie unterbindet die Stimulationswirkung des TP auf die Brustdrüse, gleich ob mit der Hormonbehandlung sofort nach der Operation oder erst nach zeitlichem Intervall begonnen wird.

Bei kastrierten und hypophysektomierten Ratten vermögen weder TP-Gaben allein noch in verschiedenen Kombinationen mit Insulin, Cortison, Thyroxin, Oestron und Prolaktin eine lobulo-alveoläre Entwicklung einzuleiten. Lobulo-alveoläres Wachstum ergibt die Verbindung TP mit STH. Eine lobulo-alveoläre Entwicklung bei kastrierten hypophysektomierten Ratten, die TP erhalten, ergibt sich nur dann, wenn gleichzeitig Somatotropin verabreicht wird.

Bei kastrierten Kaninchen erbringen kleine TP-Gaben (20 mg pro die) keinen Effekt, während 40 bis 80 mg TP pro die eine unregelmäßige Proliferation er-

zeugen. Die wachstumshemmende Wirkung von alleinigen Oestron-Gaben 12,5 bis 25 μ g pro die werden durch Testosteronzusatz (5 bis 20 mg TP) gesteigert.

Normale, mit Testosteron behandelte Mäuse zeigen voll ausgebildetes Gangsystem und Endknospen. Kastrierte Mäuse, die TP-Implantate tragen, weisen wohl Verzweigungen des Gangsystems, aber keine Alveolen auf. Testosteron bei kastrierten und hypophysektomierten Mäusen führte keinen Wachstumseffekt herbei.

Erst das Zusammenwirken von Androgenen + Hypophysenextrakt kann bei hypophysektomierten Nagetieren das Mammawachstum fördern. Der schon bei der Ratte festgestellte Antagonismus zwischen Androgenen und Oestrogenen trifft auch für die Maus zu, und zwar unterdrückt Testosteron die Wirkung von Oestron und Oestradiol, nicht aber von dem synthetischen Diäthylstilboestrol.

2) Die Oestrogenwirkung auf die Mamma im Experiment

Die Wirkung der Oestrogene auf die Brustdrüse hängt von zahlreichen Faktoren ab, die durch eine große Zahl einschlägiger Studien ermittelt worden sind: Neben Dosierung, Zeitdauer und Applikationsart (orale Hormon-Gaben haben 1/6 der subkutan injizierten Hormonwirkung) ist ein individuelles Reaktionsvermögen der Tierspezies von Bedeutung. Beim Meerschweinchen ist durch alleinige Behandlung mit Oestrogenen eine vollständige Mammaentwicklung zu erreichen. Bei der Ratte ist Oestrogen dagegen nicht in der Lage, eine lobulo-alveoläre Entfaltung hervorzubringen. Auch bei Maus und Kaninchen regt Oestrogen wohl das Gangwachstum an, wirkt aber nur verhältnismäßig schwach auf Alveolenbildung hin. Die Dosis für optimale Gangentwicklung beim Kaninchen fanden SCHARF, LYONS 1941 mit 120 IE Oestron. Bei Meerschweinchen, Affe, Kuh und Ziege ist neben Gangentwicklung auch intensive lobulo-alveoläre Entwicklung als typische Oestrogenwirkung zu bemerken. Oestrogen ist kein reines "Ganghormon".

Adrenalektomie schaltet die Wirksamkeit von Oestrogenen fast ganz aus.

Nach Thyreoidektomie ist Oestrogenwirkung bei der Maus ebenfalls ausgeschaltet, während bei Kaninchen und Ratte Bildung von ausgedehntem Gangsystem möglich ist.

Hypophysektomie verhindert wiederum fast gänzlich eine Wirkung bei der Maus und bei der Ratte. Erfolgreich bleibt Oestrogenbehandlung nach Hypo-

physektomie günstigen Falles, wenn die Versuchstiere (Ratten) weniger als 30 Tage alt sind und die Behandlung sofort nach Entfernung der Hypophyse beginnt.

Die Anwesenheit des Hypophysenvorderlappens bei Kaninchen scheint zu erfolgreicher Behandlung mit Oestrogen notwendig zu sein.

Erst Zusätze anderer hormonaler Wirkstoffe wie Insulin, Prolaktin, Relaxin, Thyroxin, Desoxycorticosteronazetat, Wachstumshormon und Gewebshormon vermögen diese Ergebnisse zu verändern.

Eine vollständige lobulo-alveoläre Entwicklung vermag aber erst die gleichzeitige Verabreichung von Oestrogen, Progesteron, Prolaktin und STH zu erbringen.

Hohe Dosen Oestrogen führen zumal bei langer Anwendung zu gestörter Entwicklung mit Bildung von Cysten, mit dem Auftreten von Tumoren und Entstehung von Carcinomen, die aber erst nach 200 bis 500 Tagen bei mit 50% bis 200% synthetischen Oestrogenen pro die behandelten Ratten auftreten. Da auch Stilbenderivate so wirken, wird geschlossen, daß die cancerogene Wirkung des Oestrogens nicht aus der Strukturformel, sondern aus der physiologischen Wirkung abzuleiten ist. Implantierte Oestrogenpellets lassen Carcinome noch rascher entstehen.

3) Die Progesteronwirkung auf die Mamma im Experiment

Die Bedeutung von Progesteron für die Entwicklung der Milchdrüse in Verbindung mit Follikelhormonen ist heute unbestritten. Da es jedoch allein, in kleinen Dosen appliziert, entweder gar keinen oder nur einen gering verändernden Effekt hat, wurde früher die Bedeutung des Corpus-luteum-Hormons zunächst ganz in Zweifel gezogen. Erst in Dosen ab 5 mg und darüber regt Progesteron allein beträchtliche lobulo-alveoläre Entwicklung an.

Ratten reagieren auf Progesteron besser als Mäuse. Beim Meerschweinchen liegt die wirksame Dosis über mindestens 2,4 mg im Langzeitversuch. Kleine Dosen vermögen die nach Kastration einsetzende Atrophie aufzuhalten.

Die Wirksamkeit im Sinne einer normalen Entwicklung entfaltet Progesteron erst im Synergismus mit Oestrogen. Zu hohe Oestrogen-Gaben stellen sich allerdings dieser Kombinationswirkung hemmend entgegen. Beide Hormone zusammen injiziert bewirken ein viel gleichmäßigeres Wachstum der Läppchen als nach getrennter Applikation eines jeden Hormons.

4) Die Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf die Mamma im Experiment

Die Hormone der Nebennierenrinde sind nicht so wirksam wie Ovarialhormone. Auffällig ist die verschiedenartige Reaktionsfähigkeit von Ratte und Maus. Während bei der Ratte eine Cortisonzufuhr Gangproliferation und Laktation zu fördern vermag, wird die Brustdrüsenentwicklung der Maus durch alleinige Cortisonzufuhr nicht oder nur wenig stimuliert. Bei der Maus können Nebennierenrindenhormone in kleineren Dosen eine durch Oestrogen vorher angeregte Brustdrüsenentwicklung hemmen. Bei der Ratte sind Zusätze von Oestrogenen in der Lage, die Wirkung der Nebennierenrindenhormone zu intensivieren. Die laktationsfördernde Wirkung scheint bei Cortison stärker zu sein als bei Cortisol. Cortison fördert nicht nur die Laktation, sondern verhindert auch die Involution.

5) Die Wirkung von Adrenocorticotropin (ACTH) auf die Mamma im Experiment

Die frühere Vorstellung, daß ACTH das Mammawachstum bei intakter Nebenniere stimuliert, wurde verlassen: sowohl bei normalen wie ovariectomierten Mäusen bleibt es wirkungslos, es kann sogar die durch Oestrogene eingeleitete Entwicklung von Seitenverzweigung zum Stillstand bringen. ACTH scheint also für die Mammaentwicklung nicht von Bedeutung zu sein. Eine Wachstumsförderung bei Anwesenheit von Oestrogenen ist vorerst nicht auszuschließen.

6) Die Wirkung von Somatotropin (STH) auf die Mamma im Experiment

Der Einfluß von Somatotropin auf die Entwicklung der Brustdrüse ist gering. Bei hypophysectomierten-kastrierten Tieren wurde durch STH keine Größenzunahme der Mamma erzielt.

Bei Abwesenheit von Ovarien und Nebennieren scheint zur vollständigen Entfaltung der Brustdrüse immer ein gleichzeitiges Zusammenwirken von STH und Prolaktin nötig zu sein.

7) Die Wirkung der HVL-Extrakte auf die Mamma im Experiment

Hypophysenvorderlappenextrakte können bei kastrierten und bei hypophysekto- mierten Ratten ein Wachstum der Mamma induzieren. Gangwachstum wird besonders dann gefördert, wenn die Behandlung mindestens 16 bis 30 Tage dauert. Es hat sich gezeigt, daß eine vollständige Mammaentwicklung nur dann erreicht wird, wenn die HVL-Extrakte zusammen mit Ovarialhormonen gegeben werden. Die Bedeutung von HVL-Hormonen für die Mammaentwick- lung ist heute unbestritten für das Meerschweinchen und für die Ratte.

8) Die Wirkung der HVL-Transplantate auf die Mamma im Experiment

Auch bei Versuchen mit Hypophysenvorderlappentransplantaten wurde der Synergismus mit Oestrogenen deutlich, um die wachstumsfördernden Fakto- ren der Hypophyse wirksam werden zu lassen. So ließ sich bei kastrierten Tie- ren mit HVL-Transplantaten ein geringer Effekt auf Gänge und Endknospen erzielen, während bei nichtkastrierten Tieren eine Intensivierung des lobulo- alveolären Wachstums zu beobachten war. Bei gleichzeitiger Transplantation von Ovarium und Hypophyse wurden optimale Wirkungen auf die Mamma mit lobulärer und alveolärer Entfaltung und Sekretion dann ausgelöst, wenn beide Gewebestücke räumlich eng zusammen verpflanzt worden sind. Bei isolierter Organtransplantation war der Effekt gering.

9) Die Wirkung transplanteder Hypophysentumoren auf die Mamma im Experiment

Auch implantierte Hypophysentumoren vermögen bei normalen Ratten wie bei ovar-adrenalektomierten Ratten vollständiges lobulo-alveoläres Wachs- tum zu verursachen. Zusätze von Cortisol, die zwar nur geringen Einfluß auf den Grad der Gang- und Alveolenentwicklung haben, können - besonders in hohen Dosen - die Sekretion stark ansteigen lassen.

Die Wirksamkeit der Hypophysentumoren scheint sich aus dem reichlich von den Tumoren freigegebenen STH, ACTH und Prolaktin erklären zu lassen.

10) Die Thyroxinwirkung auf die Mamma im Experiment

Durch Thyreoidektomie kann die Entwicklung der Mamma an den Seit- und Endknospen nicht gesteigert werden. Ein leichter Hyperthyreoidismus kann dagegen die Brustdrüsenentwicklung fördern.

Während kleine Dosen von Thyroxin unwirksam bleiben, kann bei zusätzlicher Mitwirkung beider Ovarialhormone bei hypophysektomierten-kastrierten Ratten eine Steigerung der Gangentwicklung erzielt werden.

Über den Wirkungsmechanismus des Thyroxins auf das Mammawachstum ist nur wenig bekannt. JACOBSON (1960) und DONOVAN und JACOBSON (1960) führen die fördernde Thyroxinwirkung auf den verbesserten Stoffwechsel zurück. MOON (1961), LYONS, LI und JOHNSON (1958) vermuten, daß der mammatrope Effekt allein von dem Somatotropin herrührt, welches durch Thyroxin freigegeben wird.

X. LITERATURVERZEICHNIS

- AHRÉN, K.: The effect of various doses of oestrone and progesterone on mammary glands of castrated hypophysectomized rats injected with insulin.
- Acta endocr., K'hvn 30, 435-458 (1959 I)
- AHRÉN, K.: Mammary gland development in hypophysectomized rats injected with anterior pituitary hormones and testosterone.
- Acta endocr., K'hvn 31, 228-240 (1959 II)
- AHRÉN, K. and ETIENNÈ, M.: Stimulation of mammary glands in hypophysectomized male rats treated with ovarian hormones and insulin.
- Acta endocr., K'hvn 28, 89-102 (1958)
- AHRÉN, K. and ETIENNE, M.: The effect of testosterone alone and combined with insulin on the mammary glands of castrated and hypophysectomized rats.
- Acta endocr., K'hvn 30, 109-136 (1959)
- AHRÉN, K. and HAMBERGER, L.: Direct action of testosterone propionate on the rat mammary gland.
- Acta endocr., K'hvn 40, 265-276 (1962)
- AHRÉN, K. and JACOBSON, D.: Mammary gland growth in hypophysectomized rats injected with ovarian hormones and insulin.
- Acta physiol.Scand. 37, 190-203 (1956)
- AHRÉN, K. and JACOBSON, D.: The action of cortison on the mammary glands of rats under various states of hormonal imbalance.
- Acta physiol.Scand. 40, 254-274 (1957)
- ANDERSON, R.R., BROOKRESON, A.D., and TURNER, C.W.: Experimental growth of mammary gland in male and female mice.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 106, 567-570 (1961)
- ARHELGER, St.W., and HUSELY, R.A.: Estrogen-Androgen antagonism: Histology of mammary glands and vaginal grafts of male mice receiving estrogens.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 76, 811-817 (1951)
- ASTWOOD, E.B., GESCHICKTER, C.F., und RAUSCH, E.O.: Development of the mammary gland of the rat. A study of normal, experimental and pathologic changes and their endocrine relationships.
- Amer.J.Anat. 61, 373-405 (1937)

- ASTWOOD, E.B., and GESCHICKTER, C.F.: Changes in mammary gland of rat produced by various glandular preparations.
- Arch.Surg. 36, 672-697 (1938)
- BARDIN, C.W., LIEBELT, A.G., and LIEBELT, R.A.: The direct effect of pituitary isografts on mammary gland development in the mouse.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 110, 716-718 (1962)
- BARDIN, C.W., LIEBELT, R.A. and LIEBELT, A.G.: Effect of hypophyseal isografts on the mammary glands of intact and hypophysectomized mice.
- Endocrinology 74, 586-592 (1964)
- BENGTSSON, B. and BORGREN, A.: Interactions of oestrone and testosterone on mammary glands of male rabbit.
- Acta endocr. K'hvn 36, 141-156 (1961)
- BENSON, G.K., COWIE, A.T., COX, C.P., FLUX, D.S., and FOLLEY, S.J.: Studies on the hormonal induction of mammary growth and lactation in the goat. II. Functional and morphological studies of hormonally developed udders with special reference to the effect of "triggering" doses of oestrogen.
- J.Endocr. 13, 46-58 (1955)
- BENSON, G.K., COWIE, A.T., COX, C.P., and GOLDZVEIG, S.A.: Effects of oestrone and progesterone on mammary development in the guinea pig.
- J.Endocr. 15, 126-144 (1957)
- BENSON, G.K., COWIE, A.T., COX, C.P., FOLLEY, S.J., and HOSKING, Z.D.: Relative efficiency of hexoestrol and progesterone as oily solutions and as crystalline suspensions in inducing mammary growth and lactation in early and later ovariectomized goats.
- J.Endocr. 31, 157-164 (1965)
- BERKA, F.: Die Brustdrüse verschiedener Altersstufen und während der Schwangerschaft.
- Frankf.Zschr.Path. 8, 203-256 (1911)
- BERSWORDT-WALLRABE, R. von and TURNER, C.W.: Mammogenesis in ovari-thyro-parathyroidectomized rats.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 103, 536-537 (1960)
- BETHMANN, W.: Zahnfleisch und die sexualhormonellen Phasen bei der Frau.
- Schweiz.Mschr.Zahnk. 69, 205-214 (1959)

- BOTTOMLEY, A.C., and FOLLEY, S.J.: Effect of androgenic substances on growth of teat and mammary gland in immature male guinea pig.
- Proc.Roy.Soc., London, Biol.Sc. 126, 224-241 (1939)
- BROWNING, H.C., WHITE, W.D., and GIBBS, W.E.: Comparative stimulation of mammary gland by pituitary isografts with or without ovarian transplants.
- Texas Rep.Biol.Med., Vol.22, No.1, Spring (1964)
- BROWNING, H.C. and WHITE, W.D.: Local stimulation of mammary glands by pituitary or ovarian grafts in the mouse.
- Texas Rep. Biol.Med. 23, 26-37 (1965)
- BROWNING, H.C., WHITE, W.D., and GIBBS, W.E.: Mammary gland stimulating by pituitary isografts in mice with normal or ectopic ovarian tissues.
- Texas Rep. Biol.Med. 23, 16-25 (1965)
- CHAMBERLIN, T.L., GARDNER, W.U., and ALLEN, E.: Local responses of the sexual skin and mammary glands of monkeys to cutaneous applications of estrogen.
- Endocrinology 28, 753-757 (1941)
- CHEN, Th.T., JOHNSON, R.E., LYONS, W.R., LI, C.H., and COLE, D.R.: Hormonally induced mammary growth and lactation in the absence of the thyroid.
- Endocrinology 57, 153-174 (1955)
- CLIFTON, K.H., and FURTH, J.: Ducto-alveolar growth in mammary glands of adreno-gonadectomized male rats bearing mammotropic pituitary tumors.
- Endocrinology 66, 893-897 (1960)
- COWIE, A.T.: Recent studies on the endocrine control of the mammary development and milk secretion.
- Colloq.int.Cent.nat.Rech.sci. No.32, 45-57 (1951)
- COWIE, A.T., FOLLEY, S.J., MALPRESS, F.H., and RICHARDSON, K.C.: Studies on the hormonal induction of mammary growth and lactation in the goat.
- J.Endocr. 8, 64-88 (1952)

- COWIE, A.T., TINDAL, J.S., and YOKOYAMA, A.: The induction of mammary growth in the hypophysectomized goat.
- J.Endocr. 34, 185-195 (1966)
- CURTISS, C.: Factors influencing lobulo-alveolar development and mammary secretion in the rat.
- Endocrinology 45, 284-295 (1949)
- DAANE, Th.A., and LYONS, W.R.: Effect of estrone, progesterone and pituitary mammotropin on the mammary glands of castrated C₃H male mice.
- Endocrinology 55, 191-199 (1954)
- DABELOW, A.: Der Entfaltungsmechanismus der Mamma: I. Das Verhalten von Gefäßsepten und Drüsenbaum während der Laktationsentwicklung bei Maus, Ratte, Meerschweinchen und Kaninchen.
- Morph.Jb., Leipzig 73, H.1 (1933)
- DABELOW, A.: Der Entfaltungsmechanismus der Mamma: II. Die postnatale Entwicklung der menschlichen Milchdrüse und ihre Korrelationen.
- Morph.Jb., Leipzig 85, 361-416 (1941)
- DABELOW, A.: Die Milchdrüse, in: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (herausg. W.v.Möllendorff und W.Bargmann), Berlin, Göttingen, Heidelberg, S.277 ff (1957)
- DAMM, H.C. and TURNER, C.W.: Effects of anterior pituitary preparations on mammary gland growth in mouse.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 107 (1961)
- DECLIN, L.: Recherches sur le déterminisme des phénomènes de sécrétion dans la glande mammaire du rat.
- Ann.endocr., Paris 13, 120-136 (1952)
- DONOVAN, B.T., and JACOBSON, D.: Testosterone and the growth of mammary glands and other tissues of hypophysectomized rats with thyroxine, insulin and cortisone.
- Acta endocr. K'hvn 33, 214-229 (1960)
- DORFMAN, R.I., and SHIPLEY, R.A.: in: Androgens.
- J. Wiley & Son, New York 1956
- FERGUSON, D.J.: Endocrine control of mammary glands in C₃H mice.
- Surgery 39, 30-36 (1956)

- FERGUSON, D.J., and VISSCHER, M.B.: The effects of androgen and estrogen in castrated and hypophysectomized C₃H mice.
- Endocrinology 52, 463-473 (1953)
- FLUX, D.S.: Effect of 17-Vinyltestosterone on the mammae, uteri, thymus and adrenal glands of spayed female mice.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 85, 16-18 (1954 I)
- FLUX, D.S.: The effect of adrenal steroids on the growth of the mammary glands, uteri, thymus and adrenal glands of intact, ovariectomized and oestrone-treated ovariectomized mice.
- J.Endocr. 11, 238-254 (1954 II)
- FLUX, D.S., and MUNFORD, R.E.: The effect of adrenocorticotropin on the mammary glands of intact mature female mice of the Chi strain.
- J.Endocr. 14, 343-347 (1957)
- FOLLEY, S.J.: Some effects of steroids on the mammary gland. In: "Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology", Vol.I, 69-86 (1952)
J.& A.Churchill, London (herausg. G.E.W.Wolstenholme)
- FOLLEY, S.J., GUTKELCH, A.N., and ZUCKERMAN, S.: The mammary gland of the rhesus monkey under normal and experimental conditions.
- Proc.Roy.Soc., London, Biol.Sc. 126, 469-491 (1939)
- FORBES, Th.R.: Factor of age on the rate of absorption of, and in mammary stimulation by testosterone monopropionate pellets in rats.
- Endocrinology 30, 765-766 (1942)
- FRAZIER, C.N., and MU, J.W.: Development of female characteristics in adult male rabbits following prolonged administration of extrogenic substance.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 32, 997-1001 (1935)
- GARDNER, W.U.: Growth of the mammary glands in hypophysectomized mice.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 45, 835-837 (1940)
- GARDNER, W.U.: Inhibition of mammary growth by large amounts of estrogen.
- Endocrinology 28, 53-61 (1941)
- GARDNER, W.U., SMITH, G.M., and STRONG, L.C.: Stimulation of abnormal mammary growth by large amounts of estrogenic hormone.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 33, 148-150 (1935)

- GARDNER, W.U. and WHITE, A.: Mammary growth in hypophysectomized male mice receiving estrogen and prolactin.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 48, 590-592 (1941)
- GARRETT, F.A., and TALMAGE, R.V.: The influence of relaxin on mammary gland development in guinea-pigs and rabbits.
- J.Endocr. 8, 336-340 (1952)
- GESCHICKTER, Ch.F., and HARTMAN, C.G.: Mammary response to prolonged estrogenic stimulation in the monkey.
- Cancer, Philadelphia 12, 767-781 (1959)
- GOMEZ, E.T. and TURNER, C.W.: Hypophysectomy and replacement therapy in relation to the growth and secretory activity of the mammary gland.
- Res.Bull.Mo.Agric.Exp.Sta. Nr.259 (1937)
- GRIFFITH, D.R., and TURNER, C.W.: Thyroxine and mammary gland growth in rat.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 106, 873-874 (1961)
- HAMBERGER, L., and AHRÉN, K.: Influence of the adrenal cortex on growth processes in the rat mammary gland.
- J.Endocr. 30, 171-179 (1964)
- HAMOLSKY, M., and SPARROW, R.C.: Influence of relaxin on mammary development in sexually immature female rats.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 60, 8-9 (1945)
- HANCOCK, J., BRUMBY, P.J., and TURNER, C.W.: Hormonal induction of lactation in identical twin dairy cattle.
- New Zealand J.Sci.Tech. A, 36, 111-116 (1954)
- HARTMAN, C.G., GESCHICKTER, C.F., and SPEERT, H.: Effects of continuous estrogen administration in very large dosages.
- Anat.Rec. 79, Suppl.2, 31 (1941)
- HEROLD, L., und EFFKEMANN, G.: Beziehungen des Follikelhormons zu patho-physiologischen Wachstumsvorgängen der Brustdrüse.
- Arch.Gynäk. (Berlin) 163, 85-93, 94-101, 309-315 (1936)
- HEUVERSWYN, J.van, FOLLEY, S.J., and GARDNER, W.U.: Mammary growth in male mice receiving androgens, estrogens and desoxycorticosterone acetate.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 41, 389-392 (1939)

- HÖHN, E.O.: The effect of oestrone on the mammary gland of adrenal-ectomized guinea-pigs.
- J.Endocr. 16, 227-230 (1957)
- JACOBSON, D.: Action of estradiol monobenzoate on the mammary glands of hypophysectomized rabbits.
- Acta physiol.Scand. 32, 304-313 (1954)
- JACOBSON, D.: Effects of thyroxine on growth of mammary glands, whole body, heart and liver in hypophysectomized rats treated with insulin, cortisone and ovarian steroids.
- Acta endocr., K'hvn 35 107-134 (1960)
- JACOBSON, D.: Modification by oestrogens of the reaction of the rat's mammary gland to androgens.
- Acta endocr., K'hvn 41, 88-100 (1962)
- JACOBSON, D. and NORGREN, A.: Estrogens and corticoids in relation to mammary gland growth in male rats.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 118, 1106-1109 (1965)
- JOHNSON, R.M. and MEITES, J.: Effects of cortisone, hydrocortisone and ACTH on mammary growth and pituitary prolactin content of rats.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 89, 455-458 (1955)
- JOHNSON, R.M. and MEITES, J.: The effects of cortisone on lactation in rats.
- J.Anim.Sci. 15, 1288 (1956)
- JOHNSON, R.M. and MEITES, J.: Effects of cortisone on lactation and involution of mammary glands in rats.
- J.Dairy Sci. 40, 625 (1957)
- KIRKHAM, W.R. and TURNER, C.W.: Induction of mammary growth in rats by estrogen and progesterone.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 87, 139-141 (1954)
- KON, S.K. und COWIE, A.T.: Milk: The mammary gland and its secretion.
- Academic Press, New York und London (1961)
- LAQUEUR, G.L.: Effects of testosterone propionate in spayed female rats.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 49, 425-426 (1942)
- LAQUEUR, G.L.: Effects of testosterone propionate on the mammary glands of female albino rats.
- Endocrinology 32, 81-86 (1943)

- LAQUEUR, G.L. and FLUHMANN, C.F.: Effects of testosterone propionate in immature and adult female rats.
- *Endocrinology* 30, 93-101 (1942)
- LEONARD, S.L.: Stimulation of mammary glands in hypophysectomized rats by estrogen and testosterone.
- *Endocrinology* 32, 229-237 (1943)
- LEONARD, S.L. and REECE, R.P.: The relation of the thyroid to mammary gland growth in the rat.
- *Endocrinology* 28, 65-69 (1941)
- LEONARD, S.L. and REECE, R.P.: Failure of steroid hormones to induce mammary growth in hypophysectomized rats.
- *Endocrinology* 30, 32-36 (1942)
- LEWIS, A.A., GOMEZ, E.T., and TURNER, C.W.: Mammary gland development with mammogen I in the castrated and the hypophysectomized rat.
- *Endocrinology* 30, 37-47 (1942)
- LEWIS, A.A. and TURNER, C.W.: Effect of stilbestrol on the mammary gland of the mouse, rat, rabbit and goat.
- *J. Dairy Sci.* 24, 845-860 (1941)
- LEWIS, A.A. and TURNER, C.W.: Growth of the male guinea-pig mammary gland with diethylstilbestrol.
- *Endocrinology* 30, 585-590 (1942 I)
- LEWIS, A.A. and TURNER, C.W.: Mammogen and unilateral mammary growth in the rabbit.
- *Endocrinology* 30, 985-989 (1942 II)
- LIESER, H.: Beiträge zur Histologie und Feinstruktur der Mamma unter dem Einfluß von Geschlechtshormonen.
- Diss. Mainz 1964
- LYONS, W.R.: Lobulo-alveolar mammary growth induced in hypophysectomized rats by injections of ovarian and hypophyseal hormones.
In: *Essays in Biology*, University of California Press, Berkeley and Los Angeles, S.317-329 (1943)
- LYONS, W.R.: Lobulo-alveolar mammary growth in the rat.
- *Colloq.int.Cent.nat.Rech.sci.* No.32, 29-38 (1951)

LYONS, W.R., JOHNSON, R.E., COLE, R.D., LI, C.H.:

In: "The Hypophyseal Growth Hormone, Nature and Actions".
(herausg.: R.W.Smith, O.H.Gaebler and C.N.H.Long) The
Blakiston Division, New York, S.461-472 (1955)

LYONS, W.R., LI, C.H., COLE, R.D., and JOHNSON, R.E.: Some of the
hormones required by the mammary gland in its development and
function.

- J.Clin.Endocr., Springfield 13, 836-837 (1953)

LYONS, W.R., LI, C.H., and JOHNSON, R.E.: Direct action of mammary-
stimulating hormones.

- J.Clin.Endocr., Springfield 16, 967 (1956)

LYONS, W.R., LI, C.H., and JOHNSON, R.E.: Local action of pituitary and
ovarian hormones on the mammary glands of hypophysectomized -
oophorectomized rats.

- Anat.Rec., Philadelphia 127, 432-433 (1957)

LYONS, W.R., LI, C.H., and JOHNSON, R.E.: The hormonal control of
mammary growth and lactation.

- Recent Progr. Hormone Res., N.Y. 14, 219-254 (1958)

LYONS, W.R. and McGINTY, D.A.: Effects of estrone and progesterone on
male rabbit mammary gland. I. Varying doses of progesterone.

- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 48, 83-86 (1941)

MACDONALD, G.J., and REECE, R.P.: Quantitative response of rat mam-
mary glands to mammogens. I. Estrogen alone with progesterone.

- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 110, 647-649 (1962)

McEUEEN, C.S., SELYE, H., and COLLIP, J.B.: Effect of the testis on the
mammary gland.

- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 35, 56-58 (1936)

McEUEEN, C.S., SELYE, H., and COLLIP, J.B.: Some effects of prolonged
administration of oestrone in rats.

- Lancet 1, 775-776 (1936 I)

McEUEEN, C.S., SELYE, H., and COLLIP, J.B.: Role of pituitary in effect of
testosterone on the mammary gland.

- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 36, 213-215 (1937)

- MEITES, J.: Mammary growth and lactation.
In: "Reproduction in Domestic Animals", herausg. H.H.Cole und P. T.Cupps, Vol.I, 539-593, Academic Press, New York and London (1959 I)
- MEITES, J.: Induction and maintenance of mammary growth and lactation in rats with acetylcholin or epinephrine.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 100, 750-754 (1959 II)
- MEITES, J.: Maintenance of the mammary lobulo-alveolar system in rats after adrenoorchidectomy by prolactin and growth hormone.
- Endocrinology 76, 1220-1223 (1965)
- MIXNER, J.P. and TURNER, C.W.: Growth of the lobulo-alveolar system of the mammary gland with pregnenolone.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 47, 453-456 (1941 I)
- MIXNER, J.P. and TURNER, C.W.: Influence of environmental temperature on growth of mammary lobulo-alveolar system.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 48, 443-445 (1941 II)
- MIXNER, J.P. and TURNER, C.W.: Role of estrogen in the stimulation of mammary lobulo-alveolar growth by progesterone and by the mam-mogenic lobulo-alveolar growth factor of the anterior pituitary.
- Endocrinology 30, 591-597 (1942 I)
- MIXNER, J.P. and TURNER, C.W.: Progesterone-like activity of some steroid compounds and of diethylstilbestrol in stimulating mammary lobulo-alveolar growth.
- Endocrinology 30, 706-710 (1942 II)
- MIXNER, J.P. and TURNER, C.W.: Influence of thyroxine upon mammary lobulo-alveolar growth.
- Endocrinology 31, 345-348 (1942 III)
- MIXNER, J.P. and TURNER, C.W.: The mammogenic hormones of the anterior pituitary. II. The lobulo-alveolar growth factor.
- Res.Bull.Mo.Agric.Exp.Sta. No.378 (1943)
- MIXNER, J.P. and TURNER, C.W.: Strain differences in response of mice to mammary gland stimulating hormones.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 95, 87-89 (1957)

- MOON, R.C.: Growth hormone and mammary gland lobulo-alveolar development.
- Amer.J.Physiol. 201, 259-263 (1961)
- MOON, R.C.: Influence of graded thyroxin levels on mammary gland growth.
- Amer.J.Physiol. 203, 942-946 (1962)
- MOON, R.C., GRIFFITH, D.R., and TURNER, C.W.: Normal and experimental growth of rat mammary gland.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 101, 788-790 (1959)
- MOON, R.C. and TURNER, C.W.: Thyroid hormone and mammary growth in the rat.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 103, 149-151 (1960)
- MÜHLBOCK, O.: The oestrone-sensitivity of the mammary gland in female mice of various strains.
- Acta brev. Neurol.physiol.pharmacol.microbiol. 16, 22-27 (1948)
- MÜHLEMANN, H.R.: Das weibliche Parodont unter dem Einfluß geschlechtsspezifischer Hormone.
- Stoma Konstanz 5, 3-23 (1952)
- MUNFORD, R.E.: The effect of cortisol acetate on oestrone-induced mammary growth in immature ovariectomized albino mice.
- J.Endocr. 16, 72-79 (1957)
- MYERS, J.A.: Studies on the mammary gland: I. The growth and distribution of the milk-ducts and the development of the nipple in the albino rat from birth to ten weeks of age.
- Amer.J.Anat. 19, 353 ff (1916)
- MYERS, J.A.: Studies on the mammary gland: II. The fetale development of the mammary gland in the female albino rat.
- Amer.J.Anat. 22, 195-223 (1917)
- MYERS, F.A. and MYERS, J.A.: Studies on the mammary gland: VIII. Gross changes in the mammary gland in the female albino rat during the period of involution.
- Anat.Rec., Philadelphia 21, 174 (1921)
- NELSON, W.O.: The effect of hypophysectomy upon mammary gland development and function in the guinea pig.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 33, 222-224 (1935)

- NELSON, W.O.: Studies on the physiology of lactation: VI. The endocrine influences concerned in the development and function of the mammary gland in the guinea pig.
- Amer.J. Anat. 60, 341-365 (1937)
- NELSON, W.O.: Growth of mammary gland following local application of estrogenic hormone.
- Amer.J. Physiol. 133, 397-398 (1941 I)
- NELSON, W.O.: Production of sex hormone in the adrenals.
- Anat. Rec., Philadelphia 81 (Suppl. 1) 97 (1941 II)
- NELSON, W.O. and MERCKEL, C.G.: Effects of androgenic substances in the female rat.
- Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 36, 823-825 (1937)
- NOBLE, R.L.: Direct gynaecogenic and indirect oestrogenic action of testosterone propionate in female rats.
- J. Endocr. 1, 184-200 (1939)
- REECE, R.P. and LEATHEM, J.H.: Growth of mammary glands of hypophysectomized rats following estrogen and lactogen administration.
- Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 59, 122-124 (1945)
- REECE, R.P. and LEONARD, S.L.: Lobulo-alveolar growth of mammary glands of hypophysectomized female rats.
- Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 49, 660-662 (1942)
- REECE, R.P. and MIXNER, J.P.: Effect of testosterone on pituitary and mammary gland.
- Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 40, 66-67 (1939)
- SCHARF, G. and LYONS, W.R.: Effects of estrone and progesterone on male rabbit mammary glands. II. Varying doses of estrone.
- Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 48, 86-89 (1941)
- SCHUERMANN, H., GREITHER, A., and HORNSTEIN, O.: Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen.
- Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 355-358 (1966)
- SELYE, H.: Activity of progesterone in spayed female rats not pretreated with estrin.
- Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 43, 343-344 (1940)

- SELYE, H.: Stress and lactation.
- Rev. Canad. Biol. 13, 377-384 (1954 I)
- SELYE, H.: The effect of cortisol upon the mammary glands.
- Acta endocr. 17, 394-401 (1954 II)
- SELYE, H., McEUEEN, C.S., and COLLIP, J.B.: Effect of testosterone on mammary gland.
- Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 34, 201-203 (1936)
- SILVER, M.: The onset of allometric mammary growth in the female hooded Norway rat.
- J. Endocr. 10, 35-45 (1953)
- SMITH, Th.C.: The action of relaxin on mammary gland growth in the rat.
- Endocrinology 54, 59-70 (1954)
- SMITH, Th.C.: The effect of estrogen and progesterone on mammary gland growth in the rat.
- Endocrinology 57, 33-43 (1955)
- SMITH, Th.C. and BRAVERMAN, L.B.: The action of desoxycorticosterone acetate on the mammary gland of the immature ovariectomized rat.
- Endocrinology 52, 311-317 (1953)
- SMITH, Th.C. and RICHTERICH, B.: Synergism of oestrogen and progesterone on mammary growth in guinea pigs.
- Endocrinology 63, 89-98 (1958)
- SMITH, Th.C. and RICHTERICH, B.: Action of estrogen and progesterone on mammary nucleic acids and enzymes in rats.
- Endocrinology 65, 51-55 (1959)
- SMITHCORS, J.F. and LEONARD, S.L.: Limited effects of certain steroid hormones on mammary glands of hypophysectomized rats.
- Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 54 109-111 (1943)
- SYKES, J.F. and WRENN, T.R.: Hormonal development of mammary tissue in dairy heifers.
- J. Dairy Sci. 34, 1174-1179 (1951)
- TALWALKER, P.K. and MEITES, J.: Mammary lobulo-alveolar growth induced by anterior pituitary hormones in adreno-ovariectomized and adreno-ovariectomized-hypophysectomized rats.
- Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 107, 880-883 (1961)

- TALWALKER, P.K. and MEITES, J.: Mammary lobulo-alveolar growth in adreno-ovariectomized rats following transplantation of "mammo-tropic" pituitary tumor.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 117, 121-124 (1964)
- TRENTIN, J.J. and TURNER, C.W.: Effect of adrenalectomy on the mammary gland of the castrated and estrogen treated male rat.
- Endocrinology 41, 127-134 (1947)
- TRENTIN, J.J. and TURNER, C.W.: The experimental development of the mammary gland with special reference to the interaction of the pituitary and ovarian hormones.
- Mo. Agric. Exp. Sta. Res. Bull. No. 418 (1948)
- TURNER, C.W. and GOMEZ, E.T.: The experimental development of the mammary gland.
I. The male and female albino mouse.
II. The male and female guinea pig.
- Mo. Agric. Exp. Sta. Res. Bull. No. 206 (1934)
- TURNER, C.W., YAMAMOTO, H. and RUPPERT, H.L.: The experimental induction of growth of the cow's udder and the initiation of milk secretion.
- J. Dairy Sci. 39, 1717-1729 (1956)
- VAN WAGENEN, G. and FOLLEY, S.J.: Effect of androgens on mammary gland of female rhesus monkey.
- J. Endocrin. 1, 367-372 (1939)
- YAMAMOTO, H. and TURNER, C.W.: Experimental mammary gland growth in rabbits by estrogen and progesterone.
- Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 92, 130-132 (1956)
- ZITKA, E.: Veränderungen der weiblichen Mundschleimhaut im Zusammenhang mit der Funktion der Keimdrüsen.
- Österr. Zschr. Stomat. 57, 303 ff (1960)

LEBENS LAUF

Am 28.VIII.1938 wurde ich als Tochter des Zahnärzteehepaares Ernst KUDER und Maria Kuder, geb. Röhrig, in Mainz geboren.

Nach 4-jährigem Besuch der Volksschule in Budenheim bei Mainz absolvierte ich ab Herbst 1948 meine Gymnasialstudien an der Maria Ward-Schule in Mainz und dem Sebastian-Münster-Gymnasium in Ingelheim. Dort legte ich am 7.III.1957 die Reifeprüfung ab.

Seit Sommer 1957 studierte ich Zahnmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Am 31.X.1962 legte ich die zahnärztliche Vorprüfung ab, und am 19.VIII.1965 bestand ich das zahnmedizinische Staatsexamen mit dem Ergebnis "Gut" und die Bestallung zum Zahnarzt.

Nach mehrmonatiger Tätigkeit als Assistentin in der zahnärztlichen-chirurgischen Ambulanz der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten in Mainz arbeite ich seit November 1966 in der US-Army Dental Clinic Mainz-Gonsenheim.

